# Iminium- und Carbinolaminderivate hydrierter ß-Carboline und ihre Reaktionen mit Nucleophilen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

PETER SCHILLINGS

aus Kapellen/Erft

Düsseldorf 1984

# Iminium- und Carbinolaminderivate hydrierter ß-Carboline und ihre Reaktionen mit Nucleophilen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

PETER SCHILLINGS

aus Kapellen/Erft

Düsseldorf 1984

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Möhrle
2. Gutachter: Prof. Dr. U. Kuckländer

Tag der mündlichen Prüfung: 20. November 1984

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf.

Für die stets großzügig gewährte Unterstützung und Förderung meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. H. Möhrle herzlich.

*für Karin*

INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1 | EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG | 1 |
| 2 | HETEROCYCLISCHE CARBINOLAMINE | 3 |
| 2.1 | Struktur heterocyclischer Carbinolamine | 3 |
| 3 | DARSTELLUNG DER AUSGANGSVERBINDUNGEN | 6 |
| 3.1 | Grundkörper | 6 |
| 3.1.1 | 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin | 6 |
| 3.1.2 | 9-Methyl-3,4-dihydro-ß-carbolin-2-methoiodid | 8 |
| 3.2 | Carbinolamine bzw. Iminiumsalze | 10 |
| 3.2.1 | Dimere Anhydrobase | 10 |
| 3.2.2 | 1,1'-Oxybis-(2,9-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin) | 12 |
| 3.3 | $^1$H-NMR-Spektren | 16 |
| 3.3.1 | Dimere Anhydrobase | 16 |
| 3.3.2 | Dimerer Ether | 19 |
| 4 | KONSTITUTION DER KONDENSATIONSPRODUKTE VON CARBINOLAMINEN MIT NUCLEOPHILEN | 23 |
| 4.1 | Reaktionsprodukte mit Hydroxylaminhydrochlorid | 24 |
| 4.1.1 | Diskussion der $^1$H-NMR-Spektren von 2-(2-Hydroxyiminomethyl-indol-3-yl)-N-methyl-ethyl-ammoniumchlorid (30·HCl) und der freien Base 30. | 25 |
| 4.1.2 | $^1$H-NMR-Spektren von 2-(2-Hydroxyiminomethyl-1-methylindol-3-yl)-N-methyl-ethyl-ammoniumchlorid (31·HCl) und der freien Base 31. | 30 |

| | | |
|---|---|---|
| 4.2 | Umsetzung mit O-Methyl- und O-Phenyl-hydroxylaminhydrochlorid | 30 |
| 4.3 | Umsetzung mit p-Nitrophenylhydrazin | 31 |
| 5 | UMSETZUNG DER DIMEREN ANHYDROBASE MIT ACETANHYDRID | 35 |
| 6 | REAKTION VON α-IMINIUMKETONEN MIT HYDROXYL-AMINHYDROCHLORID | 38 |
| 6.1 | Darstellung des 9-Methyl-2-phenacyl-3,4-dihydro-ß-carboliniumperchlorats (53) und Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid | 39 |
| 6.2 | Diskussion des Reaktionsmechanismus | 40 |
| 6.2.1 | Darstellung der α-Aminoketonoxime | 42 |
| 6.2.2 | Dehydrierung der Oxime | 43 |
| 6.2.3 | Dehydratisierung zum Imidazol | 47 |
| 6.3 | Dehydratisierung mit ethanolischer KOH | 51 |
| 7 | UMSETZUNG DES α-IMINIUMKETONS 53 MIT AMMONIUM-ACETAT/ESSIGSÄURE | 54 |
| 8 | DIHYDROTRIAZINE | 57 |
| 8.1 | Einleitung | 57 |
| 8.2 | Problemstellung | 59 |
| 8.3 | Darstellung der α-Aminoketone | 61 |
| 8.3.1 | Umsetzung der α-Aminoketone mit Hydrazin-monohydrat | 61 |
| 8.3.2 | Umsetzung der α-Aminoketone mit N-Methyl-hydrazin | 63 |
| 8.3.3 | Umsetzung der α-Aminoketone mit N,N-Dimethyl-hydrazin | 64 |

| | | |
|---|---|---|
| 8.4 | Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der α-Amino-hydrazone | 65 |
| 8.4.1 | Hydrazonderivate | 65 |
| 8.4.1.1 | $^1$H-NMR-Spektroskopie | 68 |
| 8.4.1.2 | Massenspektrometrie | 71 |
| 8.4.2 | N-Methylhydrazonderivate | 72 |
| 8.4.2.1 | Umsetzung der Lactame mit Perchlorsäure | 75 |
| 8.4.2.2 | $^1$H-NMR-Spektren | 78 |
| 9 | REAKTIONEN MIT N,N-DIMETHYLHYDRAZIN | 82 |
| 9.1 | Umsetzung mit Überschuß an N,N-Dimethylhydrazin | 82 |
| 9.2 | Umsetzung mit äquimolaren Mengen N,N-Dimethyl-hydrazin | 83 |
| 9.3 | Reaktionen von N,N-Dimethylhydrazin mit α-Bromacetophenon | 87 |
| 10 | ZUSAMMENFASSUNG | |
| 11 | EXPERIMENTELLER TEIL | 103 |
| | Literaturverzeichnis | 183 |

## 1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die seit langem bekannte Umsetzung von heteroanalogen Carbinolaminen mit Hydroxylaminhydrochlorid bzw. Hydroxylamin[1,2] konnte nach eingehenden Untersuchungen[3] bezüglich der Konstitution der Reaktionsprodukte am Beispiel des Hydrastinins und Cotarnins aufgeklärt werden. Hierbei stellte sich überraschend heraus, daß im Gegensatz zu den Arbeiten von Schneider[4] und Beke[5,6] das Produkt nicht als N-substituiertes Hydroxylamin, sondern in der Oxim-Form vorliegt. Dies konnte durch $^{1}$H-NMR-Spektroskopie eindeutig bewiesen werden.
Es war daher von Interesse festzustellen, ob die Carbinolamine von Tetrahydro-ß-carbolinen sich ebenfalls mit Hydroxylaminhydrochlorid und anderen Nucleophilen unter Ringöffnung umsetzen lassen.

---

[1] M. Freund, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 22, 456 (1889)

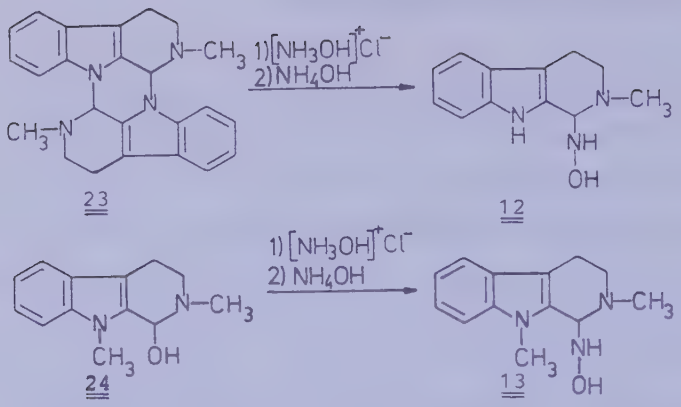
[2] W. Roser, Justus Liebigs Ann. Chem. 254, 334 (1889)

[3] B. Grimm, Dissertation FU Berlin 1978

[4] W. Schneider u. B. Müller, Justus Liebigs Ann. Chem. 615, 34 (1958)

[5] D. Beke u. K. Hasanyi, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 11, 303 (1957)

[6] D. Beke, D. Korbonits u. R. Kornis-Markovits, Justus Liebigs Ann. Chem. 626, 225 (1959)




23 12

24 13

Gupta und Spenser[7] hatten nämlich beschrieben, daß bei der Reaktion der dimeren Anhydrobase 23 und der nicht analysierten Pseudobase 24 mit Hydroxylaminhydrochlorid die Hydroxylamin-Derivate 12 und 13 entstehen.

Es ergab sich somit folgende Aufgabenstellung:

1. Es müssen die entsprechenden Carbinolamine der Tetrahydro-ß-carboline synthetisiert und charakterisiert werden.
2. Diese Carbinolamine sind mit Hydroxylaminhydrochlorid und anderen Nucleophilen umzusetzen und die Konstitution der Reaktionsprodukte vollständig zu klären.
3. Weiterhin sollte die Reaktivität von Carbinolaminen bzw. Iminiumverbindungen mit geeigneten N-2-Substituenten im

---

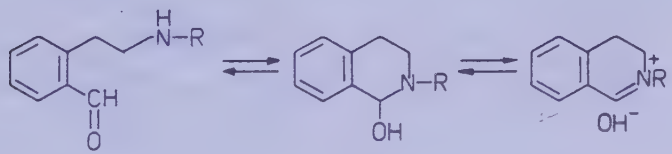
[7] R. Gupta u. Ian D. Spenser, Can. J. Chem. 40, 2049 (1962)

Hinblick auf eine intramolekulare Aminoalkylierung untersucht werden.

## 2 HETEROCYCLISCHE CARBINOLAMINE

### 2.1 Struktur heterocyclischer Carbinolamine

Heterocyclische Carbinolamine können grundsätzlich in drei "tautomeren Formen" auftreten, der offenkettigen Aminoaldehydform A, dem Carbinolamin B oder der Iminiumstruktur C[8,9].




A B C

Die Lage des "Tautomerengleichgewichtes" ist abhängig von der Natur der Substituenten an Kohlenstoff und Stickstoff, der Polarität des Lösungsmittels, wie auch vom pH-Wert.

In alkalischer Lösung liegt das Gleichgewicht im allgemeinen auf der Seite des Carbinolamins B, während es im sauren Milieu in Richtung der Iminiumstruktur C verschoben ist. Lediglich in Fällen, in denen der Stickstoff mit stark elektronenziehenden Gruppen substituiert ist, läßt

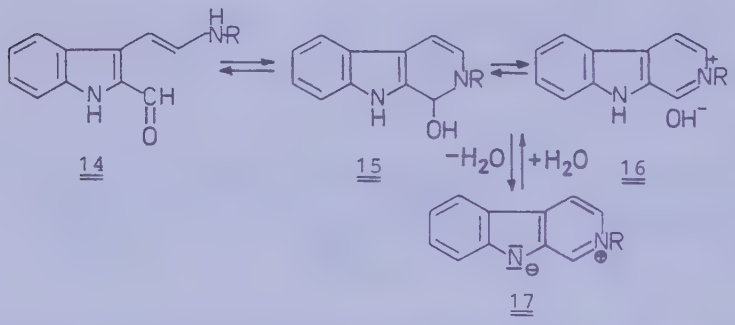
---

[8] D. Beke, Adv. Heterocycl. Chem. 1, 167 (1963)

[9] V. Simanek u. V Preiniger, Heterocycles 6, 475 (1977)

sich die Aminoaldehydform A nachweisen. Neuere Untersuchungen beweisen diese Aussage nachdrücklich[10].

Ähnliche Verhältnisse liegen auch bei den ß-Carbolinen vor. Neben den bereits formulierten drei "Tautomeren" hat das Carbinolamin 15 bzw. die Iminumform 16 einer solchen Verbindung eine weitere Umwandlungsmöglichkeit, es kann intramolekular ein Mol Wasser abspalten und in eine dipolare Anhydrobase 17 übergehen.




14 15 16 17

Diese Anhydrobase ist mesomeriestabilisiert, wobei als Grenzstruktur auch ein chinoides System 18 formuliert werden kann[11].

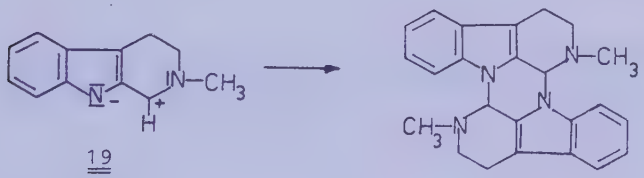
17 18

---

[10] W. Arz, Dissertation Universität Düsseldorf 1984

[11] R.A. Abramovitch u. I. D. Spenser, Adv. Heterocycl. Chem. 3, 183 (1964)

Im Gegensatz zu der Anhydrobase 17/18 des ß-Carbolins ist die Anhydrobase 19 des 3,4-Dihydro-ß-carbolins nicht stabil. Der Verlust der Resonanzstabilisierung im Indol bei der Ausbildung einer stabilisierenden chinoiden Grenzstruktur kann nicht mehr wie bei den ß-Carbolinen durch ein 6π-Elektronensystem im Heterocyclus ausgeglichen werden[11]. Die Stabilisierung von 19 führt daher unter Dimerisierung zu 23[7,11].

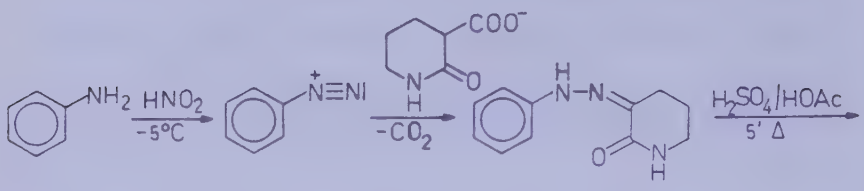



19 23

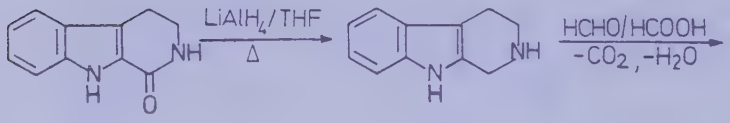
## 3 DARSTELLUNG DER AUSGANGSVERBINDUNGEN

### 3.1 Grundkörper

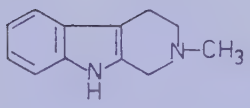
#### 3.1.1 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin




1




2 3




4

Aus dem nach Diazotierung von Anilin erhaltenen Benzoldiazoniumchlorid, erhält man mit 2-Piperidon-3-carbonsäure, in einer Japp-Klingemann-Reaktion, das 2,3-Dioxopiperidin-3-phenylhydrazon (1) in guten Ausbeuten. Analog der Fischer-Indolsynthese setzt sich 1 in $H_2SO_4$/Eisessig glatt zum 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (2) um[12].

---

[12] R.A. Abramovitch u. D. Shapiro, J. Chem. Soc. 1956, 4589

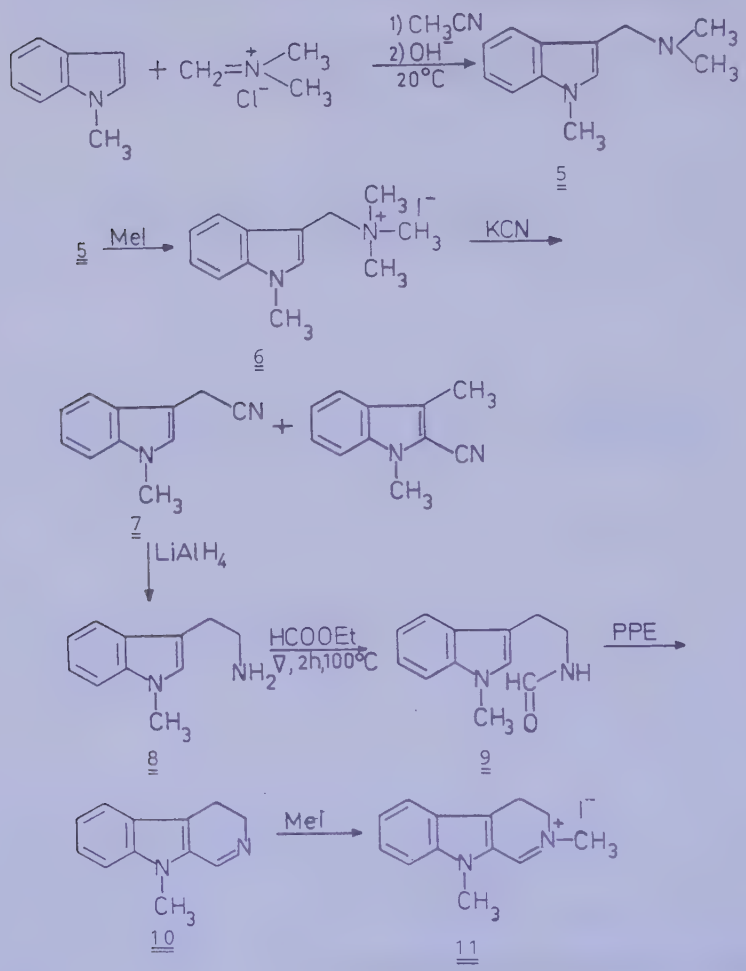
Die Reduktion zu 3 gelang mit $LiAlH_4$ in Tetrahydrofuran[13]. Die abschließende Methylierung zum 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (4) wurde mit Formaldehyd/Ameisensäure nach Eschweiler-Clarke[14] durchgeführt.

---

[13] Fr. Patentschrift M3395 (1965), ref.: C.A. 63, 13340 (1965)

[14] H.T. Clarke, B. Gillespie u. Z. Weishaus, J. Am. Chem. Soc. 55, 4571 (1933)

3.1.2 9-Methyl-3,4-dihydro-ß-carbolin-2-methoiodid




Aus 1-Methylindol und N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid wird das Hydrochlorid der Mannichbase 5 quantitativ erhalten, woraus das 3-(Dimethylaminomethyl)-1-methylindol (5) nach Alkali-

zusatz zu gewinnen ist[15].

Mit Methyliodid setzt sich 5 quantitativ in die entsprechende quartäre Ammoniumverbindung 6 um. Reaktion mit KCN in wäßriger Lösung unter Rückfluß führt zu 2-(1-Methyl-3-indolyl)-acetonitril (7). Außerdem erhält man mit ca. 5proz. Ausbeute 1,3-Dimethyl-indol-2-carbonitril. Die beiden Reaktionsprodukte können durch nachfolgende Destillation und anschließende Kristallisation getrennt werden[16]. Die Reduktion von 7 zum 1-Methyltryptamin (8) gelingt mit $LiAlH_4$ in absolutem Ether[17]. Die anschließende Formylierung erfolgt im Bombenrohr und führt zu N-(2-(1-Methyl-3-indolyl)-ethyl)-formamid (9)[7]. In einer modifizierten Bischler-Napieralski-Reaktion[18] erhält man mit Polyphosphorsäureester[19] in guten Ausbeuten 9-Methyl-3,4-dihydro-ß-carbolin (10). Die abschließende Methylierung mit Methyliodid in Benzol bei 35°C ergibt das 9-Methyl-3,4-dihydro-ß-carbolin-2-methoiodid (11).

---

[15] A.P. Kozikowski u. H. Ishida, Heterocycles 14, 55 (1980)

[16] R. Snyder u. E.L. Eliel, J. Am. Chem. Soc. 70, 1703 (1948)

[17] L. Petit u. P. Touratier, Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, 1136

[18] Y. Kanaoka, E. Sato u. Y. Ban, Chem. Pharm. Bull. 15, 101 (1967)

[19] G. Schramm, H. Grötsch u. W. Pollmann, Angew. Chem. 74, 53 (1962)

## 3.2 Carbinolamine bzw. Iminiumsalze

### 3.2.1 Dimere Anhydrobase

Für die Umwandlung des 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolins (4) in die entsprechende 3,4-Dihydro-ß-carboliniumverbindung erwies sich die Dehydrierung mit Quecksilber(II)-EDTA[20] als geeignete Methode.

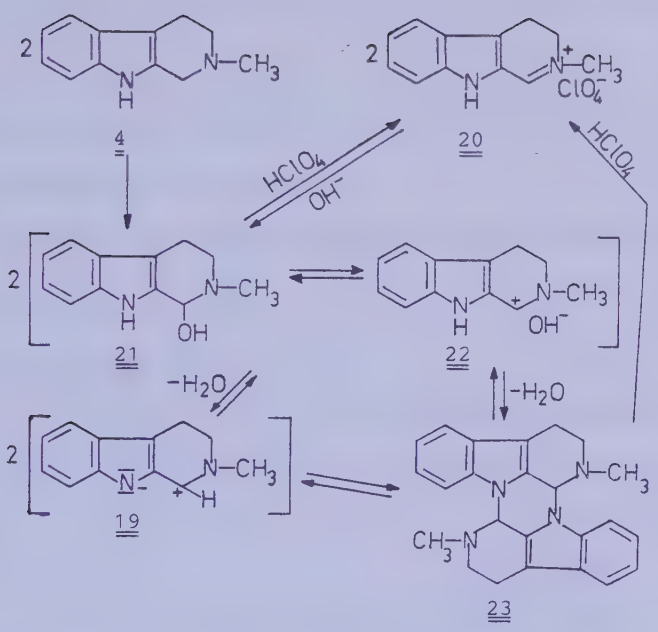
Der Angriff des Dehydrierungsreagens erfolgt dabei in Übereinstimmung mit dem postulierten Mechanismus[21] ausschließlich an der tertiären Aminogruppe (siehe Kap. 8). Von den drei möglichen Dehydrierungsrichtungen wird diejenige bevorzugt die zu einer mit dem aromatischen Indolsystem konjugierten Doppelbindung führt, so daß 3,4-Dihydro-ß-carbolin-Derivate erhalten werden.

Das bei der Dehydrierung von 4 nach alkalischer Aufarbeitung zu erwartende Carbinolamin 21 konnte nicht isoliert werden. Stattdessen erhielt man die dimere Anhydrobase 23, wobei die Reaktion entweder über die Anhydrobase 19 verläuft, oder durch eine intermolekulare Mannichreaktion von 22 zum Endprodukt führt. 23 konnte mit Perchlorsäure in das gelb gefärbte Iminiumsalz 20 überführt werden.

---

[20] H. Möhrle u. P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 291 (1969)

[21] H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 122 (1966)




Pseudobasen von 3,4-Dihydro-ß-carboliniumsalzen sind grundsätzlich nur zu isolieren, wenn eine Dehydratisierung zur Anhydrobase strukturell unmöglich ist[22,23] (s. Seite 5 u. 6).

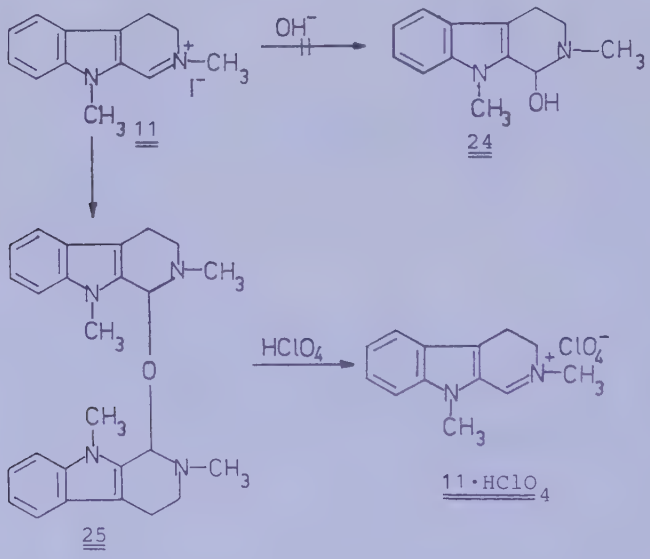
---

[22] R.A. Abramovitch u. I.D. Spenser, Adv. Heterocycl. Chem. 3, 193 (1964)

[23] G.A. Swan, J. Chem. Soc. 1958, 2038

### 3.2.2 1,1'-Oxybis-(2,9-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin)

Im Gegensatz zum Carbinolamin 21 das unter Wasserabspaltung zur dimeren Verbindung 23 reagierte, war zu erwarten, daß bei Alkali-Einwirkung auf 11 die entsprechende Pseudobase isoliert werden konnte, da hier keine Ausbildung einer Anhydrobase möglich ist.




Gupta und Spenser[7] beschreiben die erhaltene Verbindung als Pseudobase 24, wobei allerdings keinerlei analytische Daten angegeben werden.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen gelang es bei entsprechendem Vorgehen, eine weiße kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 127°C zu isolieren. Sie wurde nach dem Al-

kalisieren von 11 mit 20proz. Natronlauge, anschließender Etherextraktion und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhalten. Der ölige Rückstand verfestigte sich mit absolutem Ether unter Kühlung und wurde aus Ether/Petrolether umkristallisiert.

Auf Zugabe von Perchlorsäure läßt sich hieraus quantitativ die Iminiumverbindung 11 als Perchlorat isolieren.

Elementaranalyse und $^{1}$H-NMR-Spektren bestätigen, daß 25 als dimere Etherbase* vorliegt.

In der Literatur sind andere dimere Etherbasen schon mehrfach beschrieben worden[24-29]. Die Struktur dieser Verbindungen ist jedoch nur in wenigen Fällen zweifelsfrei bewiesen.

---

[24] W. La Coste, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 15, 186 (1882)

[25] A. Hantzsch u. M. Kalb, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 3109 (1899)

[26] A. Kaufmann u. P. Strübin, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 680 (1911)

[27] J.G. Aston u. P.A. Lasselle, J. Am. Chem. Soc. 56, 426 (1934)

[28] W. Schneider u. H. Götz, Justus Liebigs Ann. Chem. 653, 85(1962)

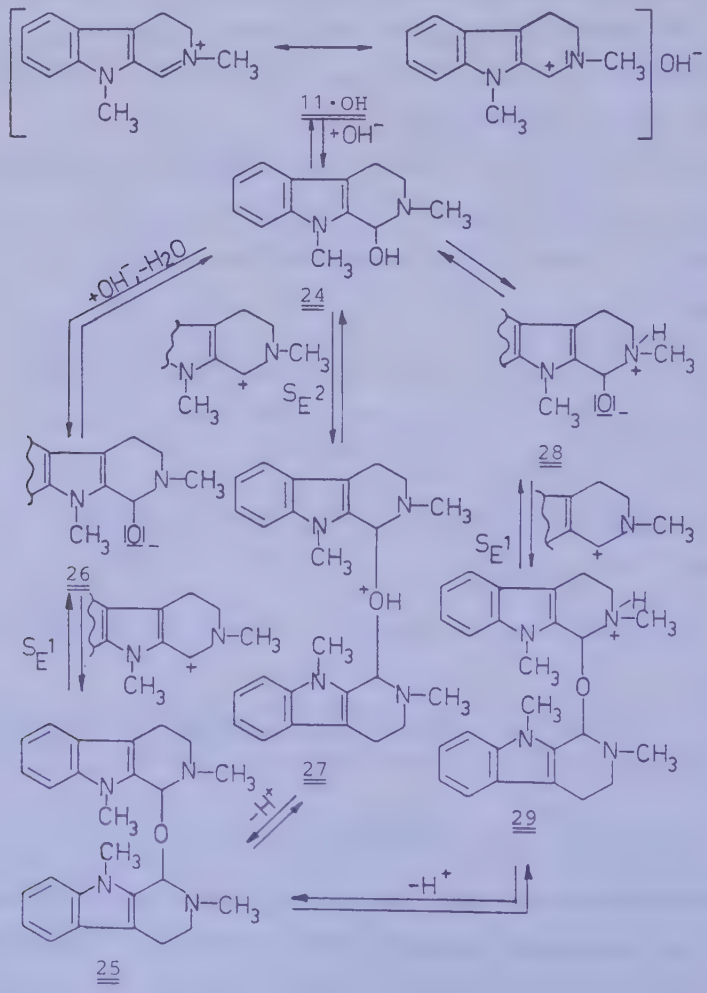
[29] J.W. Bunting, Adv. Heterocycl. Chem. 25, 1 (1979)

---

* Strenggenommen handelt es sich nicht um einen Ether, sondern um ein N,O-Acetal symmetrischer Struktur mit gemeinsamem Sauerstoff-Atom. Der Kürze halber wird aber der Ausdruck Ether im folgenden beibehalten.

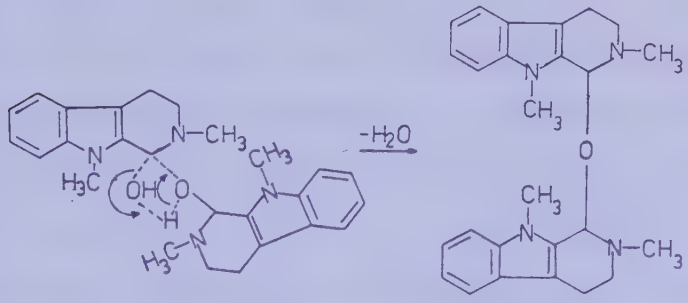
So erwies sich der von Hantzsch u. Kalb beschriebene dimere Ether, der in alkalischer Lösung aus 1-Methylchinoliniumsulfat entsteht, nach neueren Untersuchungen[30,31] als Trimer.

Entsprechend den heute vorliegenden Erkenntnissen[27,28,29,8] kann der Mechanismus zur Bildung dimerer Ether wie folgt formuliert werden.



Nach Aston[27] sind "Dimerisationen" von Pseudobasen nur möglich, wenn das Gleichgewicht zwischen der quartären Iminiumform und der Carbinolbase nicht extrem auf einer Seite liegt. Die Dimerisierung ist eine Folge des "Zwittercharakters" der monomeren Carbinolbase, die selber nucleophile Eigenschaften besitzt, in der dissoziierten ionischen Form jedoch elektrophile Iminiumionen bildet.

Die angegebenen Mechanismen der Dimerisierung besitzen nur Gültigkeit in wässrigem Milieu. In apolaren Systemen muß das Gleichgewicht zwischen der Carbinolbase 24 und der Iminiumstruktur 11·OH wegen der zu geringen Dissoziation der Iminiumverbindung völlig auf der Seite der Pseudobase liegen. Eine Dimerisierung könnte also auch ohne ionische Zwischenprodukte aus 2 Molekülen des Carbinolamins unter $H_2O$-Abspaltung erfolgen.




25

30 H. Vorsanger u. J.J. Vorsanger, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 589

31 H. Vorsanger, R. Ferrand, M. Mazza u. J.J. Vorsanger, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 593

Der Verlauf der Reaktion über den viergliedrigen Übergangszustand steht in Analogie zur Umsetzung von Cotarnin mit Cyanwasserstoff in apolarem Milieu[8].

## 3.3 $^1$H-NMR-Spektren

### 3.3.1 Dimere Anhydrobase

Das $^1$H-NMR-Spektrum von 23* zeigt im aromatischen Bereich eine Gruppe von drei Multipletts mit der Integration von zweimal 2 und einmal 4 Protonen. Das Multiplett von 8,08-7,96 ppm entspricht den Protonen von C-16 u. C-8. Bei 7,62-7,37 ppm findet sich das Multiplett für die beiden Protonen von C-13 und C-5. Das dritte Multiplett erstreckt sich von 7,31-7,12 ppm und kann auf die Protonen am C-14, C-15, C-6 und C-7 sowie auf nicht deuteriertes Lösungsmittel zurückgeführt werden. Ein angespaltenes Singulett erscheint bei 5,86 ppm und resultiert bei einer Integration von 2 von den Protonen am C-3a und C-11a. Die Aufspaltung des Signals kann auf eine "long-range"-Kopplung mit den Protonen am C-2 bzw. C-10 zurückgeführt werden. Das Multiplett von 3,66-2,41 ppm stammt von den Protonen am C-1, C-2 bzw. C-9 und C-10. Als Singulett bei 2,33 ppm erscheinen schließlich noch die beiden N-$CH_3$-Gruppen.

---

* Bezifferung der dimeren Anhydrobase wird entsprechend der Literatur vorgenommen.

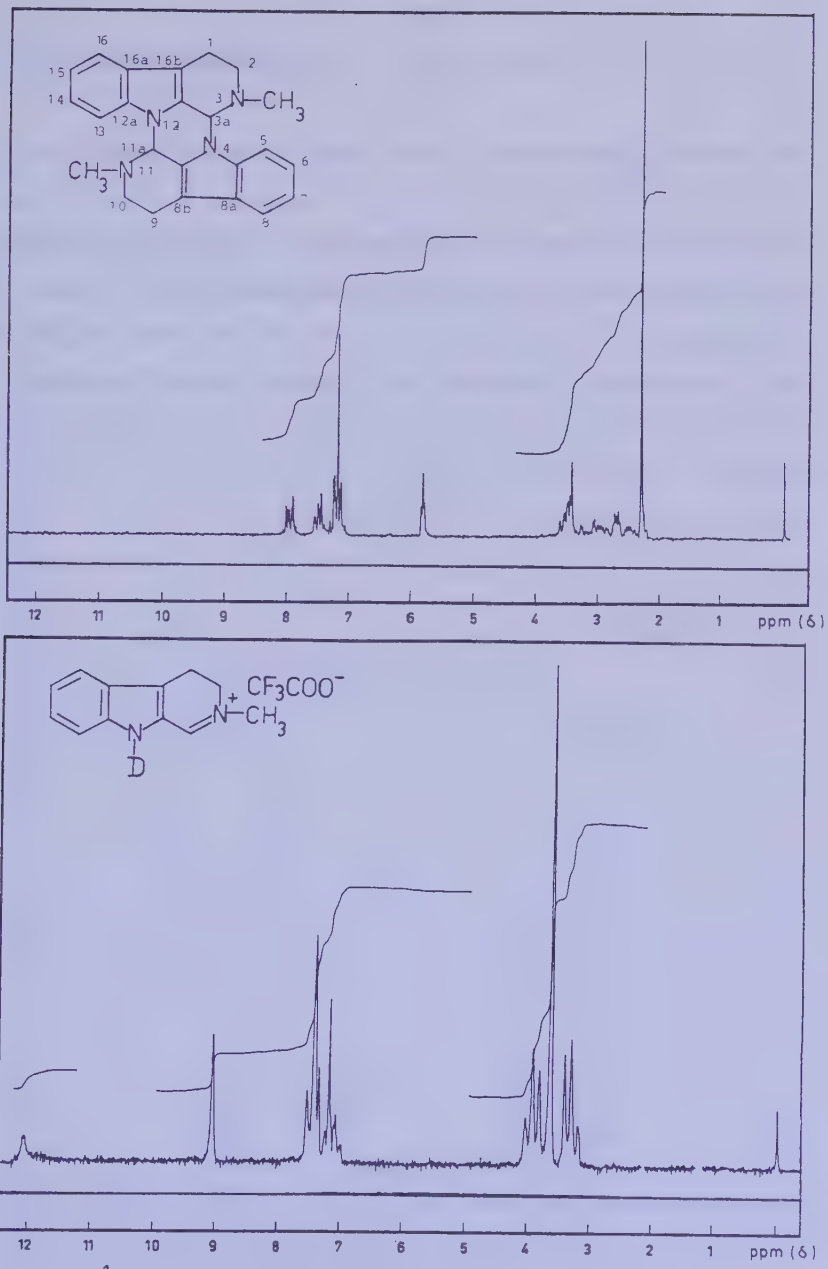



Abb. 1: $^{1}$H-NMR-Spektrum von 23 in $CDCl_3$ (80MHz) oben

nach Zusatz von $CF_3COOD$ unten

Ein Zusatz von 2 Tropfen $CF_3COOD$ vereinfacht das Spektrum wesentlich.

Die "dimere" Verbindung 23 liegt nun im sauren Milieu vollständig als Iminiumverbindung 20 vor.

Bei 12,06 ppm erscheint das Signal der $CF_3COOH$. Das Singulett des Iminumprotons am C-1 befindet sich bei 9,06 ppm. Der Aromatenbereich reicht von 7,62-6,85 ppm und zeigt 4 Protonen. Die in Form von "Tripletts" auftretenden Signale von 4,12-3,75 ppm geben die in Form eines AA'BB'-Systems koppelnden Protonen von C-3 und C-4 wieder. Das Singulett bei 3,69 ppm stellt die Resonanzlage der $=\overset{|}{\underset{}{N}}^{+}-CH_3$ dar.

### 3.3.2 Dimerer Ether

Nach der Elementaranalyse muß die Verbindung 25 als dimerer Ether betrachtet werden.

Beim Lösen in polaren Lösungsmitteln bildet sich je nach dem $H_2O$-Gehalt ein Gleichgewicht zwischen dem dimeren Ether und der Pseudobase 24 aus.

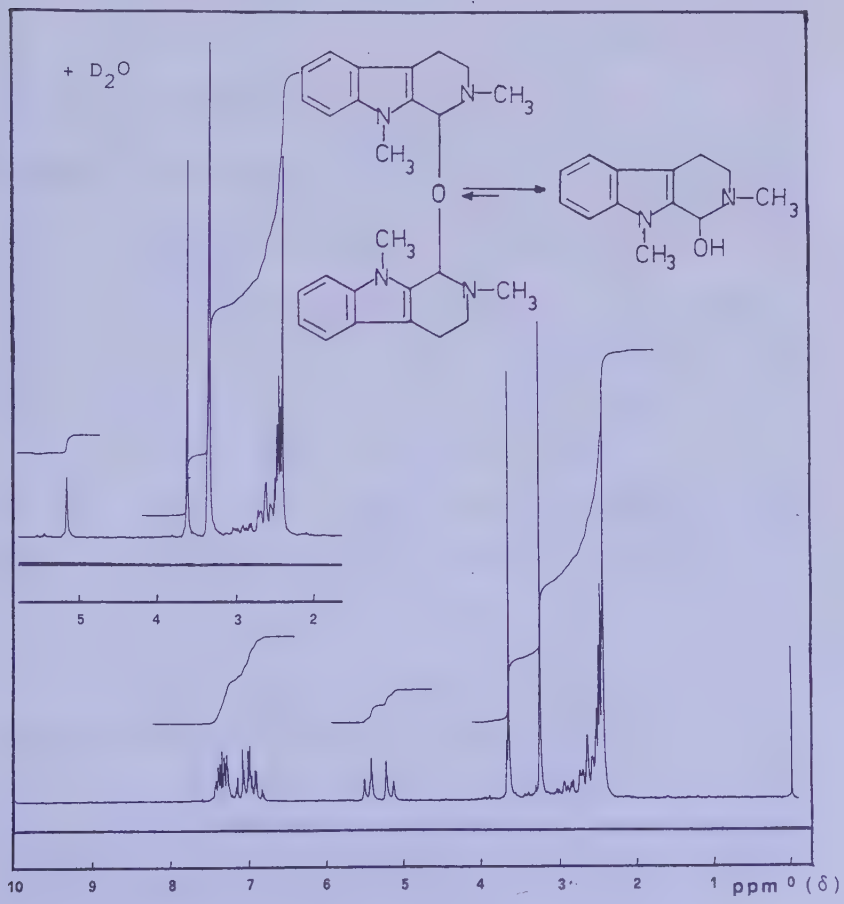



Abb. 2: $^1$H-NMR-Spektrum von 25 in DMSO-$d_6$ (80 MHz)

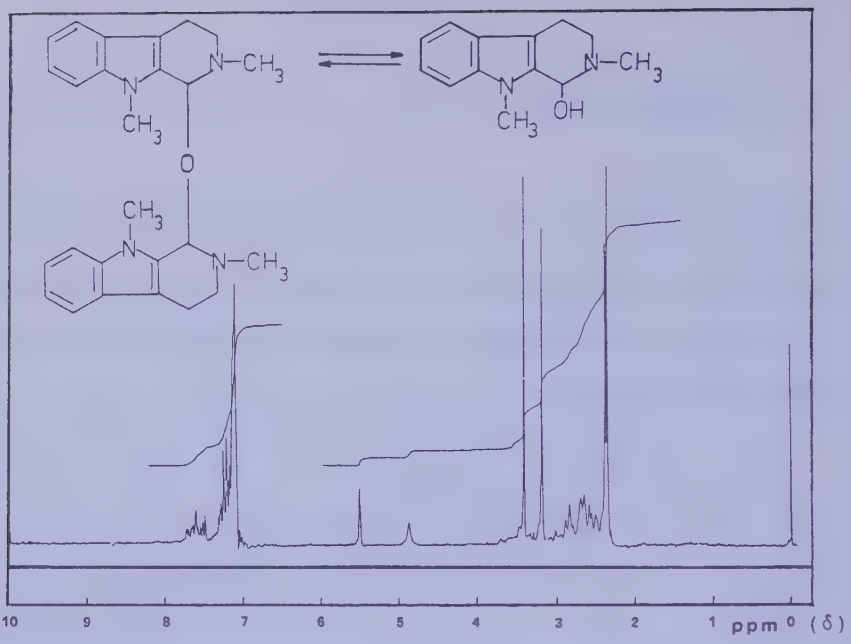



Abb. 3: $^{1}$H-NMR-Spektrum von 25 in wasserhaltigem $C_6D_6$ (80 MHz)

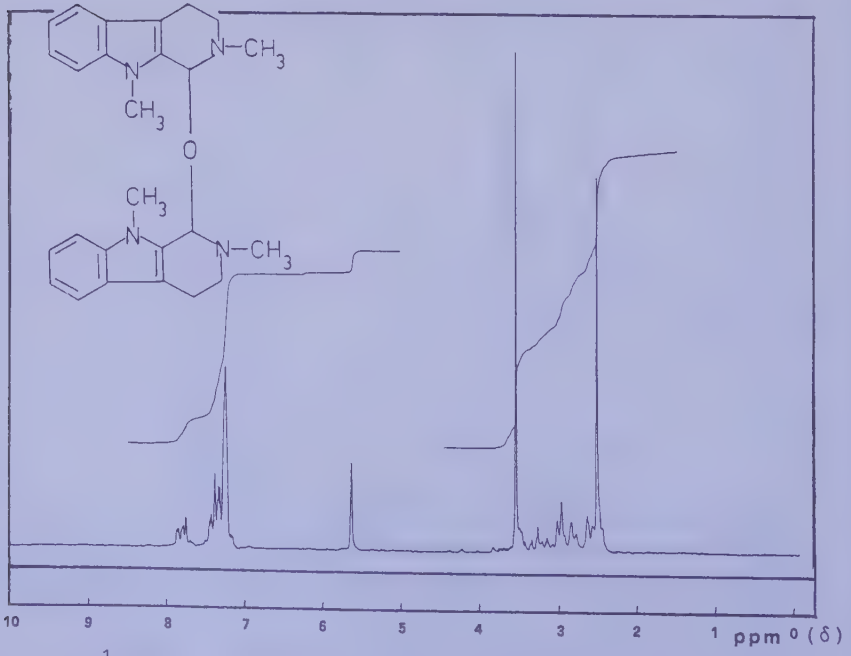



Abb. 4: $^{1}$H-NMR-Spektrum von 25 in wasserfreiem $C_6D_6$ (80 MHz)

Das Spektrum von 25 in DMSO-$d_6$ (Abb. 2), zeigt, daß hierin das Gleichgewicht fast vollständig auf der Seite der Pseudobase liegt.

Das AB-System wird gebildet vom Proton am C-1 mit dem Proton der OH-Gruppe. Die Kopplungskonstante $|J_{A,B}|$ beträgt 7,5 Hz. Die Resonanzen der beiden Protonen liegen bei 5,44 ppm für das OH-Proton und 5,14 ppm für das Proton am C-1. Bei 3,70 bzw. 3,68 ppm tauchen zwei Singuletts auf. Hieran wird deutlich, daß neben der Pseudobase noch ein geringer Anteil an dimerem Ether vorhanden ist. Das angespaltene Signal stammt von der Indol-N-$CH_3$-Gruppe. Die zweite N-$CH_3$-Gruppe des Moleküs liegt bei 2,45 ppm. Da dieses Signal vom Lösungsmittel überlagert wird kann die Singulett-Form nicht mit Sicherheit erkannt werden.

Nach dem $D_2O$-Zusatz sieht man deutlich, daß das OH-Proton sofort austauscht, dadurch vereinfacht sich das Signal des Kopplungspartners, des Protons am C-1, zu einem Singulett.

Ebenfalls wird jetzt sichtbar, daß kein dimerer Ether mehr vorhanden ist, denn das vorher angespaltene Singulett bei 3,70 ppm liegt jetzt als reines Singulett vor.

Das Spektrum der Abbildung 3 zeigt noch deutlicher das Vorhandensein eines Gemisches zwischen Pseudobase 24 und dem dimeren Ether 25. Die Kopplung zwischen dem OH-Proton und dem H am C-1 tritt in wasserhaltigem $C_6D_6$ nicht mehr auf, dafür ist aber die unterschiedliche chemische Verschiebung der einzelnen Indol-N-$CH_3$-Gruppen bzw. N(2)-$CH_3$-Gruppen deutlich

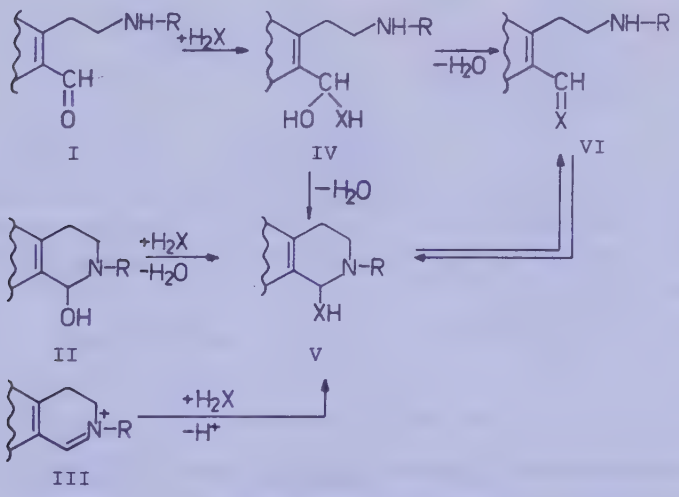
sichtbar. Man kann hieraus ein Verhältnis von etwa 50:50 Pseudobase zu dimerem Ether errechnen.

Die Abbildung 4 zeigt das Spektrum des reinen dimeren Ethers. Hierfür mußte das $C_6D_6$ zuerst im Meßröhrchen über Molekularsieb getrocknet werden. Danach wurde die Substanz zugesetzt und sofort vermessen. Man sieht jetzt unverkennbar, daß kein OH-Proton von der Pseudobase auftaucht. Das Singulett bei 5,64 ppm stammt vom Proton des C-1. Die bisher immer doppelt auftretenden Singuletts der Indol-N-$CH_3$- bzw. N(2)-$CH_3$-Gruppe sind nur noch einmal vorhanden. Nach Zusatz von $D_2O$ tritt jedoch sofort Zersetzung des dimeren Ethers und entsprechende Verdopplung der Signale ein.

## 4 KONSTITUTION DER KONDENSATIONSPRODUKTE VON CARBINOLAMINEN MIT NUCLEOPHILEN

Die bisher in der Literatur durchgeführten Reaktionen von Carbinolaminen mit Nucleophilen sollten zumeist dazu dienen die Aminoaldehydform der drei möglichen tautomeren Formen nachzuweisen. Dies erklärt den häufigen Einsatz von typischen Carbonylreagenzien wie Hydroxylamin oder Phenylhydrazin.

Eine eindeutige Erklärung des Reaktionsablaufes konnte auch in der neueren Literatur[3,32] nicht gegeben werden. Bei der Verwendung von Nucleophilen, die am nucleophilen Zentrum zwei Wasserstoffatome tragen (z.B. Hydroxylamin) ergeben sich prinzipiell folgende Möglichkeiten:

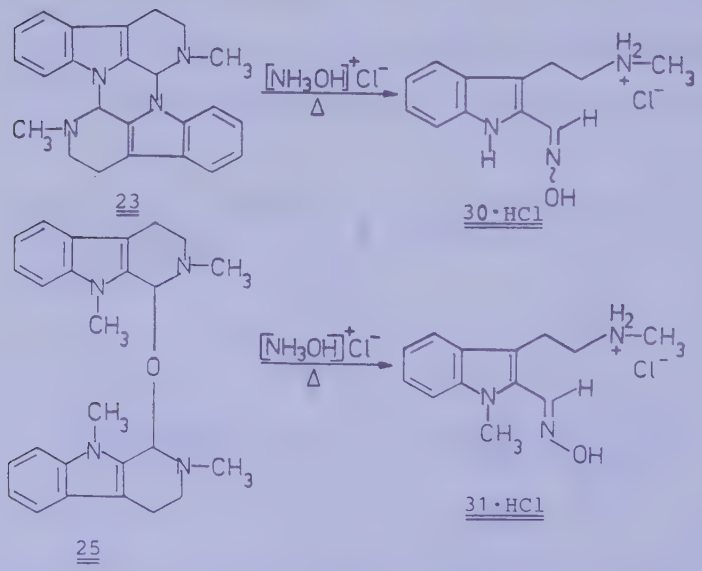



---

32 M. Biegholdt, Dissertation Universität Düsseldorf 1981

Die bereits isolierten Carbinolaminderivate der 3,4-Dihydro-ß-carboline 23 und 25 sollten nun mit Nucleophilen der oben beschriebenen Art umgesetzt und die Reaktionsprodukte mit Hilfe der $^1$H-NMR-Spektroskopie charakterisiert werden. Hierbei interessierte vor allem die Frage der Prototropie bei den erhaltenen Produkten, d.h. die Einstellung des Gleichgewichtes zwischen der Form V und VI.

## 4.1 Reaktionsprodukte mit Hydroxylaminhydrochlorid




23

25

Im Gegensatz zu den Angaben von Gupta und Spenser[7], die bei der Umsetzung von 23 bzw. 24 mit Hydroxylaminhydrochlorid als Produkte die beiden Hydroxylaminderivate 12 bzw. 13 postulierten, wurden unter diesen Bedingungen die Aminhydro-

chloride der Oxime 30 und 31 erhalten.

Mit Hilfe der $^1$H-NMR-Spektroskopie konnten diese Strukturen eindeutig bewiesen werden.

### 4.1.1 Diskussion der $^1$H-NMR-Spektren von 30·HCl und 30

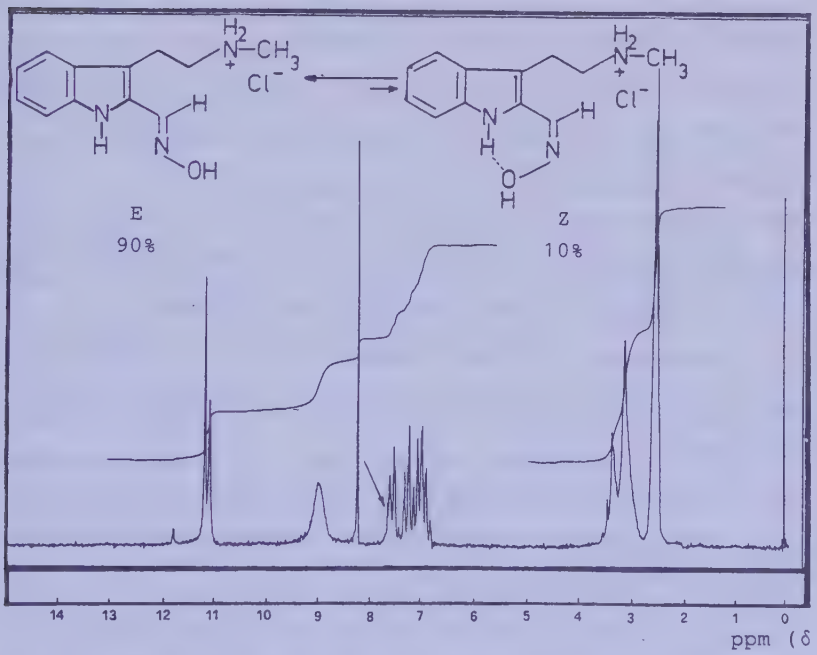



Abb. 5: $^1$H-NMR-Spektrum von 30·HCl in DMSO-$d_6$ (sofort gemessen) (80 MHz)

Das $^1$H-NMR-Spektrum von 30·HCl in DMSO-$d_6$, gemessen sofort nach dem Auflösen, zeigt, daß die Substanz als Isomerengemisch vorliegt. Dies wird deutlich durch das Auftreten von

2 Signalen für das Oxim-OH Proton bei 11,90 ppm (s) und 11,33 ppm (s). Auch für das Aldiminproton kann man zwei Signale erkennen, wobei eines bei 8,33 ppm als Singulett auftritt, während das zweite Signal bei 7,75 ppm (Pfeil) nicht eindeutig als Singulett auszumachen ist, da es bereits vom Aromatenbereich überlagert wird. Aus der Integration der Oxim-OH-Protonen errechnet sich das Verhältnis mit 90/10 zugunsten des Signals bei 11,33 ppm.

Das Signal bei 11,21 ppm stammt vom Indol-NH und die beiden Protonen der Ammoniumfunktion erscheinen als breites Singulett bei 9,05 ppm.

Der Aromatenbereich liegt bei 7,75-6,90 ppm. Das Multiplett mit dem Zentrum bei 3,48 ppm, teilweise überlagert von $H_2O$, gibt die Ethylenprotonen der Seitenkette wieder.

Die Protonen der N-Methylgruppe treten bei 2,50 ppm als aufgesetztes Singulett über dem Lösungsmittel-Signal in Erscheinung.

Wie das Spektrum der Lösung nach drei Tagen zeigt, verschiebt sich das Gleichgewicht der beiden Isomeren geringfügig von E/Z=90/10 nach E/Z=80/20.

Dies wird deutlich an der Zunahme des Aldiminprotons bei 7,75 ppm, bzw. an der Abnahme des Signals für das E-Oxim-OH bei 11,30 ppm und der damit verbundenen Zunahme des Signals bei 11,90 ppm, das vom Proton der Z-Oxim-OH-Gruppe stammt.

Die Ausbildung eines Gleichgewichtes zwischen der ringoffenen und einer cyclischen Form im Sinne einer Prototropie ist nicht zu beobachten.

Die Zuordnung des Aldiminprotons zum E- bzw. Z-Isomeren basiert auf Arbeiten bei denen aromatische Aldoxime in DMSO-$d_6$ untersucht wurden[33,34].
Hierbei konnte eine charakteristische Differenz zwischen den Signalen der Oximhydroxygruppe und dem Aldiminproton festgestellt werden. Sie beträgt bei den E-Oximen 3 ppm, bei den Z-Oximen 4 ppm. Danach ergibt sich, daß das Signal bei 7,75 ppm vom Aldiminproton des Z-Isomeren herrührt. Dieses Ergebnis wird bestätigt durch Arbeiten von Schnekenburger, der verschieden substituierte Benzaldoxime untersuchte[35]. Bei den E-Oximen erscheint das Aldiminproton deutlich getrennt von den aromatischen Protonen bei tieferem Feld, während bei den Z-Oximen das Aldiminproton im Bereich der aromatischen Protonen liegt.

Nachdem aus 30·HCl mit 5proz. $Na_2CO_3$-Lösung die Oximbase freigesetzt worden war und diese in DMSO-$d_6$ gelöst wurde, ergab sich folgendes $^1$H-NMR-Spektrum: (Abb. 6).

---

[33] G.G. Kleinspehn, J.A. Jung u. S.A. Studniarz, J. Org. Chem. 32, 460 (1967)

[34] A.J. Durbetaki u. C. Miles, 148th National Meeting of the Am. Chem. Soc. Chigago, Ill. Aug.-Sept. 1964, Abstract A 47

[35] J. Schnekenburger, Fresenius' Z. Anal. Chem. 263, 23 (1973)

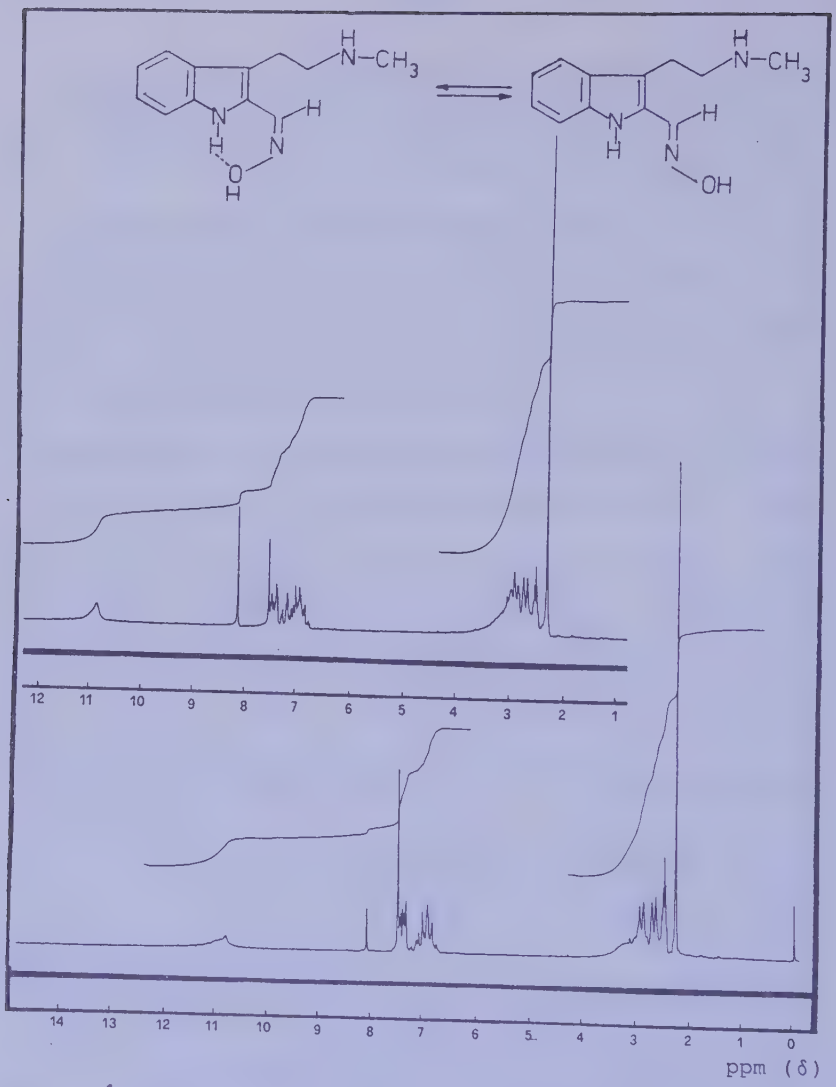



Abb. 6: $^{1}$H-NMR-Spektrum von 30 in DMSO-$d_6$ (80MHz)

unten: sofort (Z:E=75:25)

oben : nach 120h (Z:E=40:60)

Das Spektrum zeigt bei 10,98 ppm ein breites Signal mit einer

Integration von 2 Protonen. Neben der Indol-NH-Funktion, die wahrscheinlich wie bei 30·HCl nur ein Signal für beide Isomere aufweist, liegen noch die beiden Signale der Z- und E-Oxim-OH Protonen darunter.

Bei 8,23 ppm erscheint das E-Aldiminproton und bei 7,64 ppm das des Z-Isomeren. Das Verhältnis von Z/E beträgt jetzt 75/25 zugunsten des Z-Oxims.

Die Probe wurde spektroskopisch über einen Zeitraum von 120 Stunden verfolgt, hierbei stellte sich das Verhältnis von E/Z auf 60/40 ein. Im Gegensatz zur 1. Messung sofort nach Freisetzung der Base 30, überwog nach 120 Stunden das E-Isomere.

Wie eine weitere Meßreihe zeigte, konnte die Einstellung des Gleichgewichtes von 60/40 durch Bestrahlen des Meßröhrchens mit einer Ultra-Vitalux®-Lampe bereits nach 4 Stunden erreicht werden.

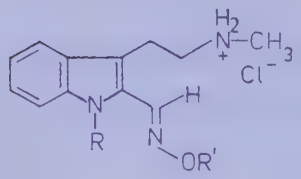
Die Ausbildung eines Gleichgewichtes zwischen der ringoffenen und der cyclischen Form kann innerhalb der Nachweisgrenzen des $^{1}$H-NMR-Spektrometers auch nach Freisetzung der Basen ausgeschlossen werden, da eine Änderung des Spektrums in diese Richtung nicht beobachtet wurde. Wenn für die E/Z-Isomerisierung ein Gleichgewicht zwischen ringoffener und ringgeschlossener Form notwendig sein sollte, so muß der Anteil der cyclischen Species unterhalb der Nachweisgrenze der $^{1}$H-NMR-Methode liegen.

### 4.1.2 $^1$H-NMR-Spektren von 31·HCl und 31

Die Auswertung der $^1$H-NMR-Spektren ergab, daß sich bei dieser am Indol-N substituierten Verbindung eindeutig nur das E-Oxim gebildet hat.
Auch bei der Freisetzung der Base 31 ergab sich keine Veränderung, es lag ebenfalls nur das E-Isomere des Oxims vor.
Eine Cyclisierung zu einem N-substituierten Hydroxylamin-Derivat konnte weder bei 31·HCl noch bei der freien Base 31 festgestellt werden.

## 4.2 Umsetzung mit O-Methyl-und O-Phenylhydroxylaminhydrochlorid

Die beiden Carbinolaminderivate 23 und 25 wurden analog zu den Reaktionen mit Hydroxylaminhydrochlorid 15 Minuten unter Rückfluß in Methanol mit O-Methyl bzw. O-Phenylhydroxylaminhydrochlorid umgesetzt.
Als Reaktionsprodukt ließen sich hierbei ebenfalls nur die ringoffenen Aminhydrochloride der Oximether 32-35 isolieren.




| | R | R' |
|---|---|---|
| 32·HCl | H | $CH_3$ |
| 33·HCl | $CH_3$ | $CH_3$ |
| 34·HCl | H | Ph |
| 35·HCl | $CH_3$ | Ph |

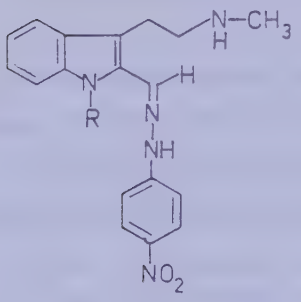
Mit Hilfe der $^1$H-NMR-Spektroskopie konnten die Stukturen eindeutig bewiesen werden. Die Verbindungen liegen mit Ausnahme von 32·HCl das einen Anteil von ca. 10% Z-Isomere enthält, ausschließlich als E-Isomere vor.
Die Messungen wurden nach 3 bzw. 24 Stunden wiederholt. In keinem Fall konnte ein Ringschluß, bzw. das Auftreten eines Gleichgewichtes zwischen der ringoffenen Oximetherstruktur und der ringgeschlossenen Hydroxylaminstruktur festgestellt werden.
Durch Einleiten von trockenem $NH_3$ in Suspensionen der Salze 32·HCl und 35·HCl in $CHCl_3$ wurden die Basen erhalten.
Die Spektren zeigten dabei im Falle von 32 die schon beim Salz 32·HCl festgestellte E/Z-Isomerie. Eine cyclische Species konnte weder bei 32 noch bei 35 festgestellt werden.

Im Massenspektrum fehlt bei den O-Phenylverbindungen 34·HCl und 35·HCl im Gegensatz zu den O-Methylverbindungen 32·HCl und 33·HCl der Molekülpeak der freien Basen. Bei 34·HCl tritt m/z=200 und bei 35·HCl m/z=213 als höchste Massenzahl auf. Dies ist durch Abspaltung des O-Phenylrestes zu erklären.

## 4.3 Umsetzung mit p-Nitrophenylhydrazin

Aus der Reaktion der beiden Carbinolaminderivate 23 und 25 mit p-Nitrophenylhydrazin als weiterem Nucleophil erhält

man unter den bekannten Reaktionsbedingungen als Ergebnis die Produkte 36 und 37.



R = H 36

R = $CH_3$ 37

Als Beispiel dieser Substanzgruppe soll das $^1$H-NMR-Spektrum von 36 dienen.

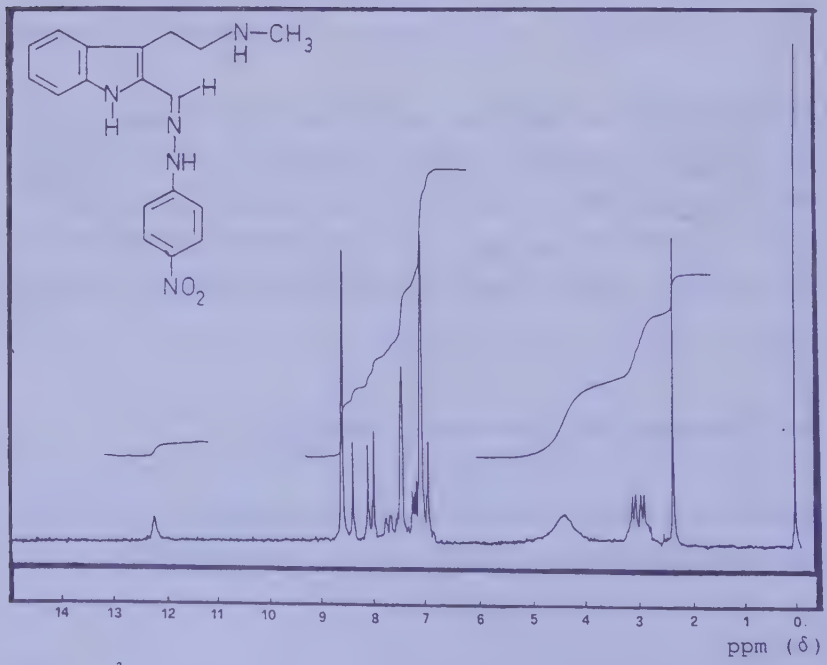



Abb. 7: $^1$H-NMR-Spektrum von 36 in Pyridin-$d_5$ (80 MHz)

In DMSO-$d_6$ als Lösungsmittel konnte keine Aufklärung über die Struktur der Verbindung erhalten werden, da sich im Aromatenbereich die Signale des Aldiminprotons und ein Proton des p-Nitrophenylringes überlagerten. Deshalb wurde die Messung in Pyridin wiederholt, wobei eine bessere Trennung der Signale resultiert, die eine eindeutige Interpretation zuläßt.

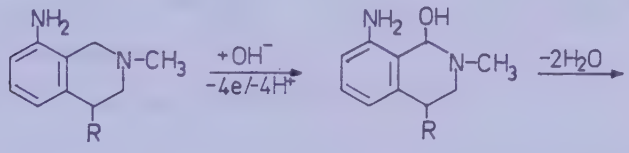
Das breite Singulett bei 12,35 ppm ist dem Proton des Indol-N zuzuordnen.
Die drei Signale bei 8,71, 7,50 und 7,20 ppm stellen Lösungsmittelpeaks dar und stammen in der angegebenen Reihenfolge von den Protonen am C-2, C-3 und C-4 des Pyridins.
Bei 8,50 ppm sieht man jetzt deutlich das Singulett des Aldiminprotons. Die vier Protonen des p-Nitrophenylringes erscheinen als AA'BB'-System; bei 8,15 ppm als Dublett die beiden zur $-NO_2$-Gruppe orthoständigen Protonen $H_A$ und $H_{A'}$ mit $|J_{ortho}|$ von 9,4 Hz und bei 7,17 ppm ebenfalls als Dublett die Protonen $H_B$ und $H_{B'}$.
Ein Signal des Dubletts bei 7,17 ppm wird von einem Peak des Pyridins überlagert. Aus dem Rechnerausdruck läßt sich jedoch die ortho-Kopplung mit 9,4 Hz entnehmen.
Die restlichen 4 aromatischen Protonen, sowie das nicht genau zuzuordnende Proton der Hydrazon-NH-Funktion erscheinen von 7,87-6,95 ppm.
Ein gemitteltes Signal aus dem Aminproton und $H_2O$ findet man als breites Singulett bei 4,40 ppm, das nach $D_2O$-Zusatz ebenso austauscht wie das Indol-NH und das Hydrazon-NH.

Das Doppeldublett mit den Zentren bei 3,10 bzw. 2,94 ppm gibt die nicht äquivalenten, in Form eines AA'BB'-Systems koppelnden Protonen der Ethylenseitenkette wieder, während das Signal der Methylgruppe bei 2,34 ppm erscheint.

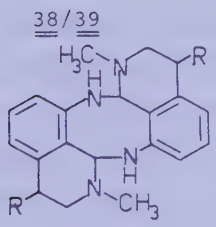
Aufgrund der erhaltenen Daten kann den Verbindungen 36 und 37 die Struktur eines unter Ringöffnung entstandenen p-Nitrophenylhydrazons zugeordnet werden.
Auch in diesem Fall konnte über einen Zeitraum von 24 Stunden keinerlei Gleichgewichtseinstellung mit der ringgeschlossenen Form gefunden werden.

## 5 UMSETZUNG DER DIMEREN ANHYDROBASE 23 MIT ACETANHYDRID

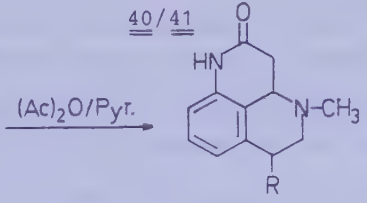
Biegholdt[32] isolierte nach Dehydrierung der 8-Amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoline 38 und 39 anstelle der erwarteten Carbinolamine 40 und 41, die "dimeren Verbindungen" 42 und 43. Bei der Umsetzung dieser Kondensationsprodukte 42 und 43 mit Acetanhydrid in überschüssigem Pyridin konnten die Verbindungen 44 und 45 isoliert werden:




38/39




42/43



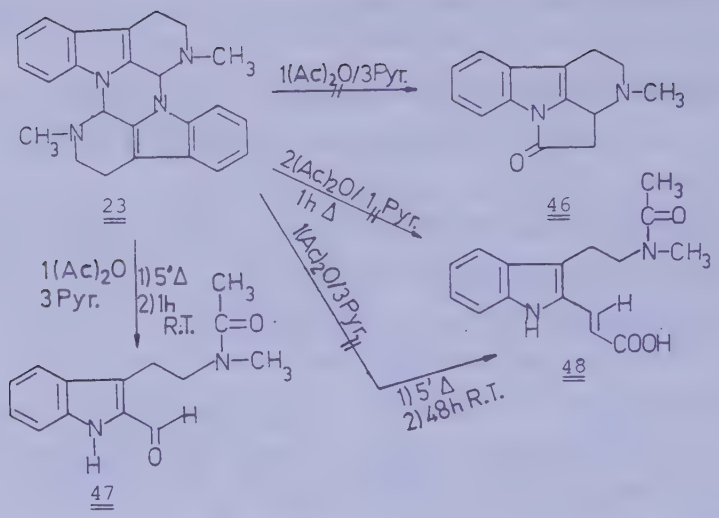

40/41




44/45

| | |
|---|---|
| R = H | 38, 40, 42, 44 |
| R = Ph | 39, 41, 43, 45 |

Da es sich bei der dimeren Anhydrobase 23 um ein vergleichbares Dimeres handelte, sollte geklärt werden, wie sich diese Verbindung bei der Umsetzung mit Acetanhydrid in Pyridin verhält und ob eine analoge Lactamverbindung isoliert werden kann.




Dazu wurde die dimere Anhydrobase 23 bis zur Lösung im Acetylierungsgemisch erwärmt. Nach einstündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde die Verbindung 47 isoliert.
Dies entspricht dem Ergebnis von Grimm[3], bei der Umsetzung von Cotarnin unter gleichen Reaktionsbedingungen, wobei das entsprechende N-Acetylcotarnin isoliert wurde.
Durch längeres Stehenlassen in $Ac_2O$/Pyridin bei Raumtemperatur gelang es jedoch nicht die Verbindung 48 zu erhalten wie es in Analogie zu Cotarnin zu erwarten gewesen wäre.
Auch unter anderen Reaktionsbedingungen[36], d.h. beim Erhitzen mit überschüssigem Acetanhydrid unter Rückfluß, gelang es nicht die Verbindung 48 zu gewinnen.

---

[36] E.V. Seshacharyulu u. S. Dutt, Pro. Sci. (Unit. Prov. Agra and Oudh, India) 4, 159 (1935)

Zusammenfassend läßt sich also festhalten:

1. Bei der Umsetzung der dimeren Anhydrobase 23 und des dimeren Ethers 25 mit Nucleophilen in Methanol kann man davon ausgehen , daß die Reaktion aus einer der drei Formen des entsprechenden Carbinolamins 21 bzw. 24 erfolgt.

   Bei den Umsetzungen mit Hydroxylaminhydrochlorid bzw. mit den Hydrochloriden der Hydroxylaminether kann aufgrund der leichten Gelbfärbung des Ansatzes auf eine Reaktion aus der Iminiumform geschlossen werden, wobei eine ähnliche Beobachtung beim p-Nitrophenylhydrazinansatz wegen dessen starker Färbung nicht möglich war.

2. Eine Gleichgewichtseinstellung, im Sinne einer Prototropie, d.h. zwischen der ringoffenen und der ringgeschlossenen Form, kann bei allen untersuchten Verbindungen innerhalb der Meßgenauigkeit der $^1$H-NMR-Methode ausgeschlossen werden. Bei allen Substanzen handelt es sich um ringoffene Oxime, Oximether oder Hydrazone.

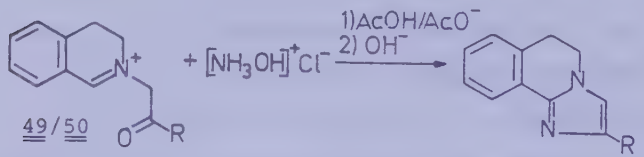
   Daß eine Polarisierung der -C=N-Bindung sogar bei den O-Phenylhydroxylaminethern bzw. bei den p-Nitrophenylhydrazonen nicht zu einem Ringschluß führt, kann durch das in Konjugation mit der -C=N-Funktion stehende aromatische π-elektronenreiche Indolsystem[37] erklärt werden, das die Polarisierung der -C=N-Bindung durch seinen Elektronendruck weitgehend einschränkt und dadurch einen nucleophilen Angriff des Amins auf das Aldimin-C-Atom verhindert.

---

[37] A. Weissberger u. F.C. Taylor, The Chemistry of Heterocycl. Compounds 25/1, 4 J. Wiley & Sons Inc. New York 1972

## 6 REAKTION VON α-IMINIUMKETONEN MIT HYDROXYLAMINHYDROCHLORID

Bei der Umsetzung von α-Iminiumketonen vom Typ des 2-Acetonyl- bzw. 2-Phenacyl-3,4-dihydroisochinoliniumperchlorats mit Hydroxylaminhydrochlorid in 50proz. Essigsäure unter Zusatz von Natriumacetat bei einem pH von 4-5 erhielt Grimm[3] nach alkalischer Aufarbeitung ein Imidazolderivat 51 bzw. 52.



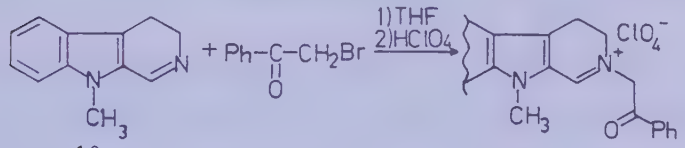

49/50 51/52

| | |
|---|---|
| R = $CH_3$ | 49, 51 |
| R = Ph | 50, 52 |

Es sollte nun zum einen durch Einsatz eines 3,4-Dihydro-ß-carboliniumperchlorates die allgemeine Bedeutung dieser Synthesemöglichkeit erweitert werden, zum anderen sollte versucht werden weitere Einzelheiten des Reaktionsmechanismus zu klären.

6.1 Darstellung des 9-Methyl-2-phenacyl-3,4-dihydro-ß-carboliniumperchlorats und Umsetzng mit Hydroxylaminhydrochlorid

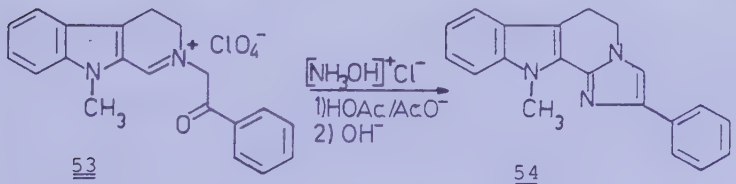
Durch Alkylierung von 9-Methyl-3,4-dihydro-ß-carbolin (10) mit α-Bromacetophenon und anschließender Isolierung als Perchlorat war das 9-Methyl-2-phenacyl-3,4-dihydro-ß-carboliniumperchlorat (53) leicht zugänglich.




10 53

Mit Hydroxylaminhydrochlorid wurde 53 in 50proz. Essigsäure unter Zusatz von Natriumacetat anschließend 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Nach alkalischer Aufarbeitung und Umkristallisation erhält man farblose Nadeln, die aufgrund der spektralen Daten eindeutig als Imidazolderivat 54 identifiziert werden konnten.




53 54

Bei der Umsetzung wurde eine direkte Basenkatalyse vermieden, um die Bildung von Betainen und Dimeren aus 53 zu vermeiden. Die Isolierung solcher Dimere, die im Gleichgewicht stehen mit den im alkalischen Milieu gebildeten Betainen, gelang Kröhnke und Mitarbeitern am Beispiel von Phenacyl- und Acetonylisochinoliniumsalzen[38-43].

## 6.2 Diskussion des Reaktionsmechanismus

Wie Grimm[3] bei Tetrahydroisochinoliniumderivaten nachweisen konnte, erfolgte der nucleophile Angriff des Hydroxylamins beim α-Iminiumketon nicht am positiven Zentrum des Kerns, sondern unter Ausbildung eines Oxims am Carbonylsauerstoff der Seitenkette. Je nachdem ob es sich um ein E-Oxim oder ein Z-Oxim handelt, erfolgt sofort ein intramolekularer Ringschluß zum Nitron bzw. Dihydrooxadiazin. Durch anschließende Dehydratisierung erhält man schließlich ein Imidazolderivat.

---

38 H. Ahlbrecht, J. Fröhlich, U. Habermalz u. F. Kröhnke Tetrahedron Lett. 1967, 3649

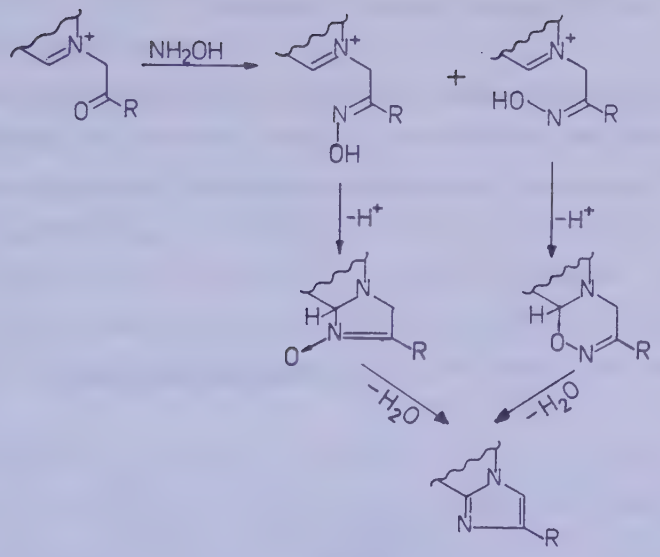
39 W. Kiel u. F. Kröhnke, Chem. Ber. 105, 3709 (1972)

40 J. Fröhlich, U. Habermalz u. F. Kröhnke, Tetrahedron Lett. 1970, 271

41 U. Habermalz, Dissertation Gießen 1966

42 P. Schiller, Dissertation Gießen 1965

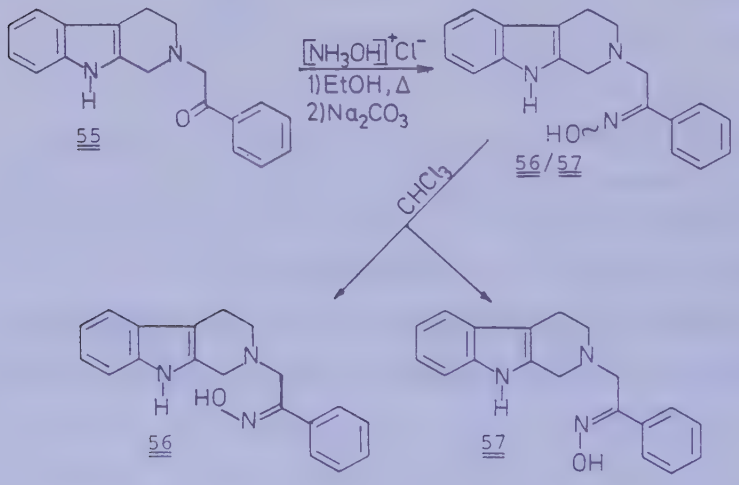
43 F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 605 (1953)




Um den Mechanismus der Imidazolringbildung zu verfolgen, sollten deshalb die Oxime der 2-Phenacyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carboline dargestellt und der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung (siehe Kap. 8) unterworfen werden.
Die hieraus resultierenden Nitrone bzw. Dihydrooxadiazine könnten dann Dehydratisierungsbedingungen unterworfen werden und zu Imidazolen führen.

6.2.1 Darstellung der α-Aminoketonoxime

Die auf üblichem Wege aus Tetrahydro-ß-carbolin und α-Bromacetophenon hergestellte Tetrahydro-ß-carbolinylverbindung 55[44,45], wurde mit Hydroxylaminhydrochlorid in Ethanol 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Freisetzen der Base mit einer Soda-Lösung erhält man ein Gemisch von E- und Z-Isomeren. Die Auftrennung in die einzelnen Isomeren 56 und 57 gelang durch fraktionierte Kristallisation aus Chloroform.




---

44 H.J. Roth u. H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 297, 58 (1963)

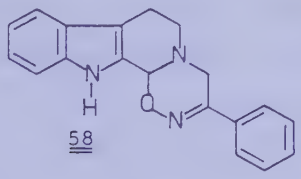
45 A.L. Allewelt u. A.L. Day, J. Org. Chem. 6, 384 (1941)

Die Zuordnung der Oxime zur Z- bzw. E-Reihe erfolgte durch $^1$H-NMR-Spektroskopie[46-48].

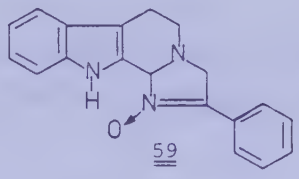
Wie bei den Spektren der Tetrahydroisochinolinreihe erscheint das Signal des Protons der Oximhydroxidgruppe beim Z-Isomeren 56 um 0,5 ppm zu tieferem Feld verschoben im Vergleich zu dem des E-Isomeren 57.

### 6.2.2 Dehydrierung der Oxime

Die Dehydrierung der α-Aminoketonoxime 56 und 57 wurde nach Möhrle und Engelsing[49] mit 2,2 Oxidationsäquivalenten Quecksilber(II)-EDTA in 50proz. Ethanol durchgeführt. Man erhält wie die Spektren belegen, zweifelsfrei aus dem Z-Oxim 56 das Dihydrooxadiazin 58 und entsprechend aus dem E-Oxim 57 das Nitron 59.



58



59

---

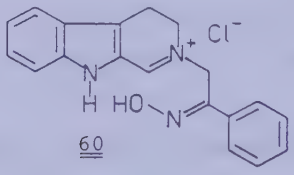
[46] Y.L. Chow u. C.J. Colon, J. Org. Chem. 33, 2598 (1968)

[47] G.J. Karabatsos u. R.A. Taller, Tetrahedron 24, 3347 (1968)

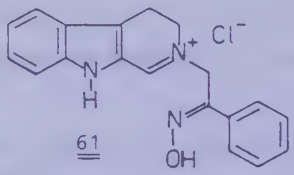
[48] G.J. Karabatsos, R.A. Taller u. F.M. Vane, J. Am. Chem. Soc. 85, 2327 (1963)

[49] H. Möhrle u. R. Engelsing, Chem. Ber. 106, 1172 (1973)

Überraschenderweise ließen sich die Verbindungen 58 und 59 mit trockenem HCl-Gas in absolutem Chloroform in die entsprechenden ringoffenen Salze 60 und 61 überführen.
Wie die $^1$H-NMR-Spektren zeigen, wird aus dem Dihydrooxadiazin 58 ein Oxim mit Z-Konfiguration und aus dem Nitron 59 das entsprechende E-Oxim erhalten. (Siehe Abb. 8 bzw. 9).




60




61

Müller[50] gelang die Isolierung dieser ringoffenen HCl-Salze mit ihren Verbindungen die anstelle des Tetrahydro-ß-carbolinteils nur Pyrrolidin bzw. Piperidin als Aminkomponente besitzen nicht, stattdessen erhielt sie sofort die Imidazole.

Grimm[3] beschreibt bei den Isochinolinverbindungen ausschließlich die Darstellung von offenkettigen Perchloraten, während Chloride nicht existent sind.

---

[50] P. Müller, Dissertation Universität Düsseldorf 1979

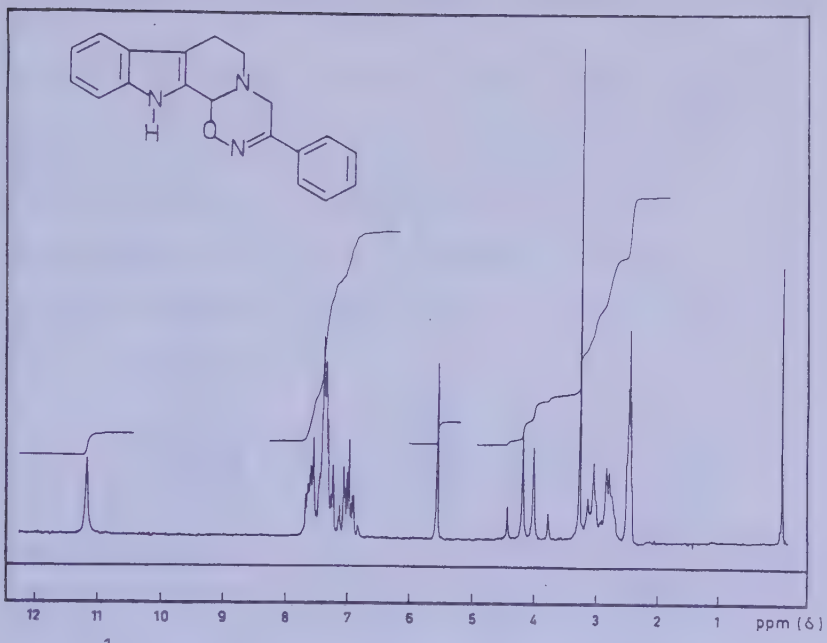
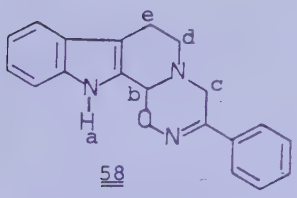



Abb. 8: $^1$H-NMR-Spektrum von 58 in DMSO-$d_6$ (80MHz)




58

a: 11,28 s, austauschbar

aromat. H: 7,83-6,90, 9H

b: 5,63 s

c: 4,35/3,94 AB-System

$J_{c_1c_2}$ = 19 Hz (diastereotop)

d: 3,18-3,05 m

e: 2,88-2,65 m

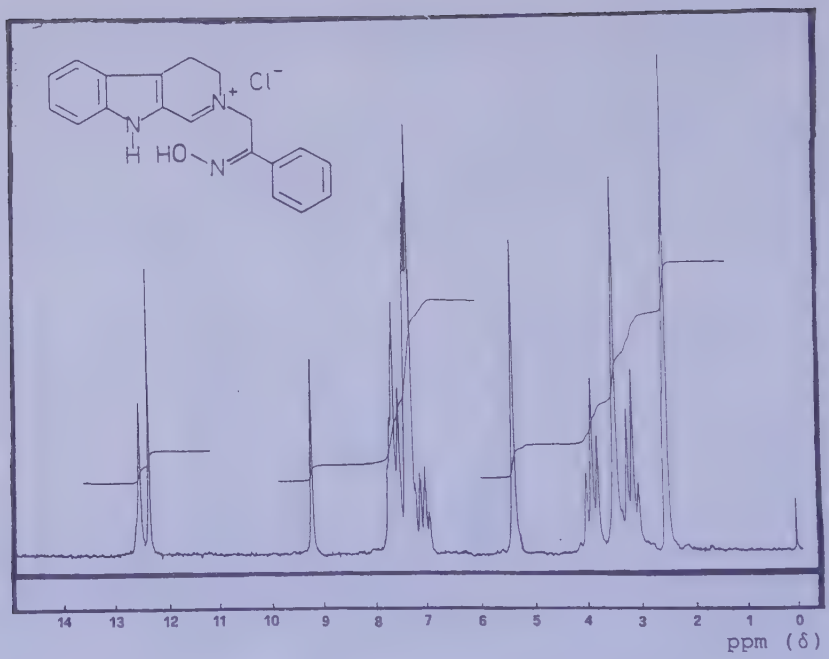
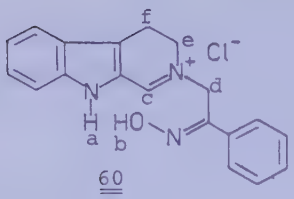



Abb. 9: $^{1}$H-NMR-Spektrum von 60 in DMSO-$d_6$ (80 MHz)




60

a: 12,68 s austauschbar

b: 12,49 s "

c: 9,35 s

aromat. H: 7,87-7,06

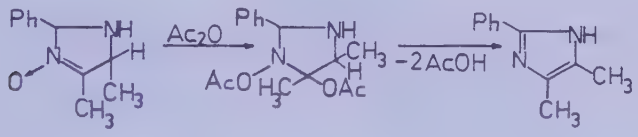
d: 5,43 s

e: 4,05-3,83 "t"

f: 3,26-3,03 "t"

### 6.2.3 Dehydratisierung zum Imidazol

Dehydratisierungsreaktionen von cyclischen Amino-Nitronen wurden von Gnichtel[51] und in Anlehnung daran von Schmidt[52] durchgeführt. Die Umsetzung erfolgte mit Acetanhydrid und auch mit ethanolischer Kaliumhydroxid-Lösung[53], wobei die KOH-Methode wesentlich bessere Ausbeuten lieferte.
Für die Umsetzung mit Acetanhydrid formulierte Gnichtel folgenden Reaktionsweg:




Als treibende Kraft für diesen allgemein angenommenen Mechanismus der Dehydratisierung wird der 1,3-Dipolcharakter und damit verbunden die große Additionsfreudigkeit der Nitrone verantwortlich gemacht. Damit war aber nicht zu erklären, warum sich bei Grimm[3] mit Acetanhydrid bzw. Essigsäure/Natriumacetat auch die Dihydrooxadiazine in die Imidazolderivate umlagern ließen.
Grimm und später auch Müller[50] formulierten deshalb einen Mechanismus bei dem aus dem Nitron bzw. Dihydrooxadiazin

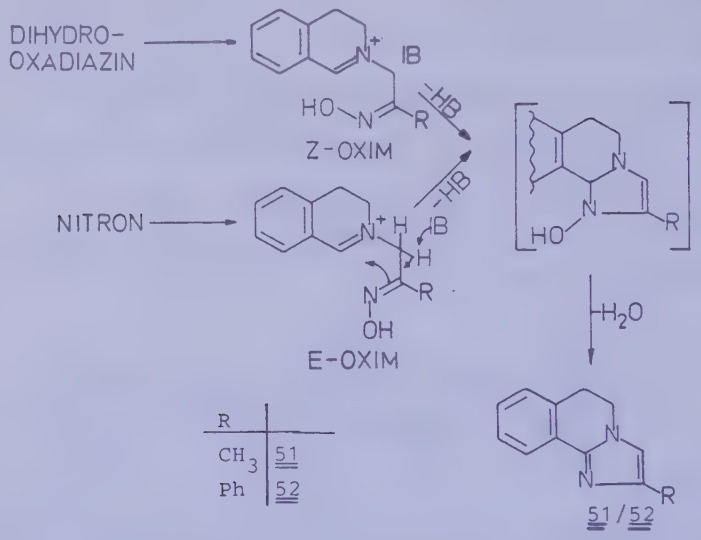
---

51 H. Gnichtel, Chem. Ber. 103, 2411 (1970)

52 B. Schmidt, Dissertation FU Berlin 1975

53 M. Busch u. F. Strätz, J. Prakt. Chem. 150, 1 (1937)

zuerst die offenkettige Form d.h. das entsprechende Z- bzw. E-Oxim entsteht (siehe Schema).




| R | |
|---|---|
| $CH_3$ | 51 |
| Ph | 52 |

51/52

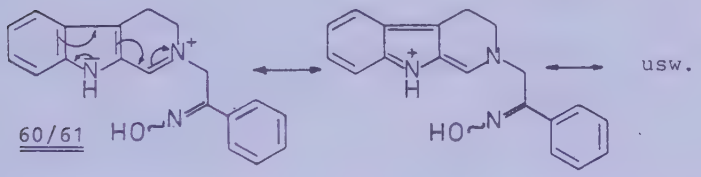
Als Base sollte hierbei das Acetat- bzw. das Cl-Anion fungieren, das aus der aciden Methylengruppe ein Proton eliminiert. Nach anschließendem Ringschluß liefern dann beide Oxime das gleiche Hydroxylaminderivat, aus dem durch Wasserabspaltung, bedingt durch die saure Katalyse, ein Imidazol resultiert.

Für die Dehydratisierung der Oxim-Perchlorate benötigte Grimm jedoch das Acetation als Base, während durch einfaches Erhitzen in Ethanol praktisch kein Imidazol, sondern als Hauptprodukt durch Hydrolyse des Oxims das Iminiumketon entstand.

Dagegen gelang es Müller[50] zwar nicht bei Pyrrolidin- bzw. Piperidinderivaten die geforderte offenkettige Oximform

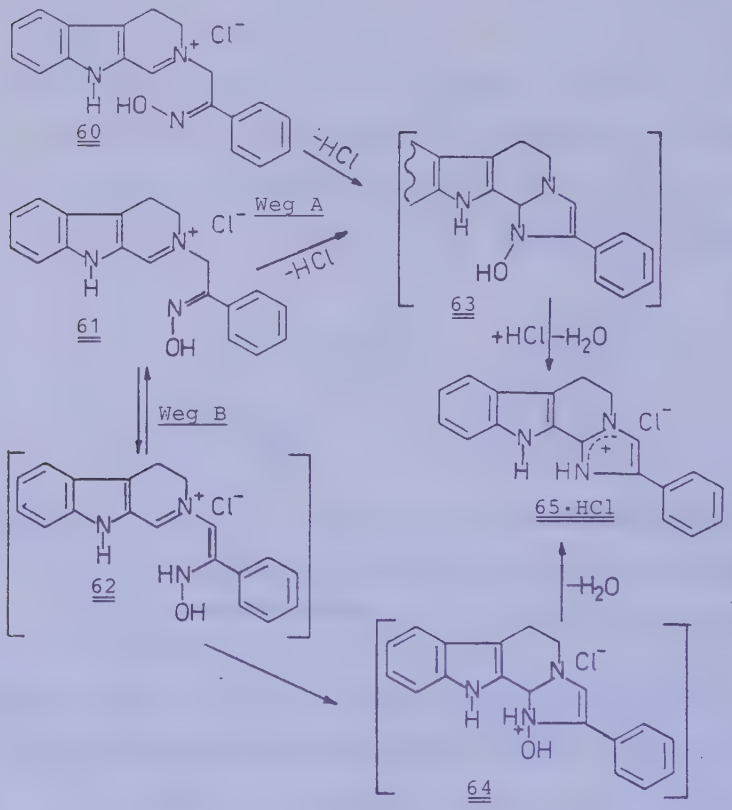
zu isolieren, aber sie erhielt mit Salzsäure das Imidazol, d.h. im Gegensatz zum Perchloratanion ist das Cl-Ion in der Lage aus der aktiven Methylengruppe ein Proton zu eliminieren.

Die hier erstmals dargestellten offenkettigen HCl-Salze 60 und 61 aus dem Dihydrooxadiazin 58 und dem Nitron 59 konnten durch einfaches Erhitzen in Isopropanol zum Imidazolderivat 65·HCl dehydratisiert werden.




Eine Begründung für die relative Stabilität der Salze 60 und 61 kann vor allem auf die Delokalisierungsmöglichkeit der positiven Ladung der Kationen zurückgeführt werden.
Diese Mesomerie-Stabilisierung war bei den Verbindungen von Müller[50] nicht möglich, deshalb kam es in dem apolaren Medium Ether, in dem die Reaktion durchgeführt wurde sofort zum Ringschluß und damit zur Isolierung des Imidazols.

Der Mechanismus der Dehydratisierung kann wie folgt formuliert werden:



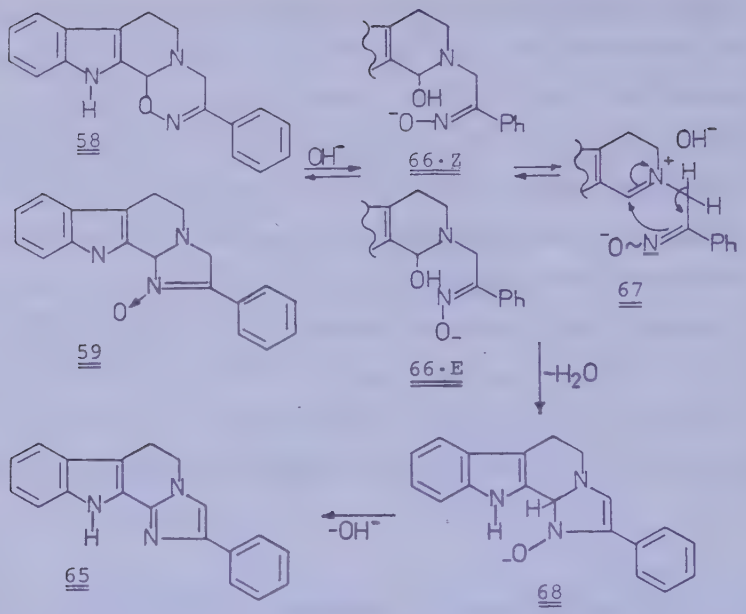

Neben dem mit A bezeichneten Weg der analog Müller zum Imidazol führt, stellt die nach Weg B aufgestellte Folge über das Enhydroxylaminderivat 62 eine weitere Möglichkeit des Reaktionsablaufes dar.

Zusammenfassend bleibt also festzuhalten; die Annahme, daß die Imidazolbildung aus Dihydrooxadiazinen und Nitronen über eine offene Form verläuft, konnte durch die Isolierung von 60 und 61 bestätigt werden. Offensichtlich ist die Reaktion säure- und basekatalysiert, d.h. einerseits wird durch die Protonierung der Ring geöffnet, andererseits muß aber die korrespondierende Base ein Proton der aktiven Methylengruppe abspalten. Hierzu war das Perchlorat-Ion nicht imstande wie Grimm nachweisen konnte. Dagegen konnte aus den mit HCl erhaltenen Salzen 60 und 61 durch Erhitzen unter Rückfluß quantitativ das Imidazolderivat 65·HCl dargestellt werden.

## 6.3 Dehydratisierung mit ethanolischer Kalilauge

In Analogie zu den Dehydratisierungen von Nitronen bei Busch[53] und Gnichtel[51] gelang es auch das Nitron 59 mit 3N-KOH zum Imidazol 65 umzusetzen.
Da in der Literatur kein Hinweis existierte, ob ausgehend von Dihydrooxadiazinen mit KOH ebenfalls Imidazole erhalten werden, wurde 58 mit 3N ethanolischer KOH 10 Minuten auf 50-60°C erwärmt und nach 1 Stunde bei Raumtemperatur aufgearbeitet.

Die spektralen Daten, als auch die physikalischen Konstanten beweisen eindeutig, daß das Imidazol 65 entstanden war. Da bisher eine Isomerisierung von Dihydrooxadiazinen zu Nitronen nicht bekannt ist, liegt die Vermutung nahe, daß die Reaktion aus der offenkettigen Form erfolgt.




Voraussetzung für die Bildung von 68 aus dem Z-Oximanion 66·Z wäre eine Isomerisierung zum E-Oximanion 66·E.

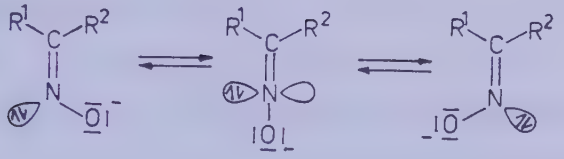
In der Literatur sind lediglich einige kurze Hinweise auf das Isomerenverhältnis von Oximanionen zu finden, da sich fast alle Autoren nur am Rande mit diesem Problem befassen. Grubbs[54] untersuchte die Isomerisierungstendenz von Oximanionen und -radikalen. Er fand bei Benzophenonoximen, daß nur die O-Alkylderivate größere Konfigurationsstabilität aufweisen als die Oximanionen.

Grundsätzlich läßt sich also festhalten, daß Isomerisierungen von Oximanionen möglich sind, wobei Aussagen über den Mecha-

---

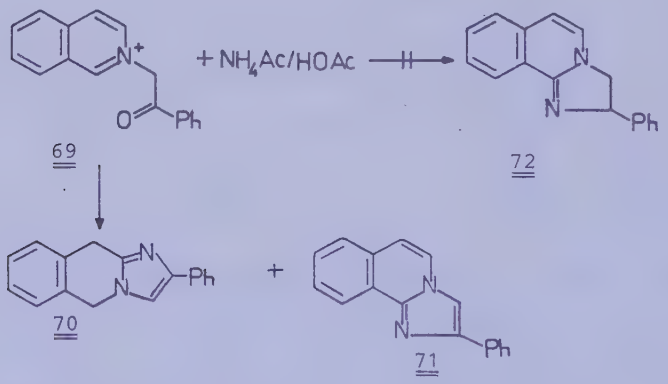
[54] E.J. Grubbs, D.R. Parker, W.D. Jones, Tetrahedron Lett. 3279, 1973

nismus dahin tendieren, daß die Isomerisierung durch Inversion abläuft.



## 7 UMSETZUNG DES α-IMINIUMKETONS 53 MIT AMMONIUMACETAT/ESSIGSÄURE

Kröhnke und Zecher[55] beschreiben bei der Umsetzung von Phenacylisochinolin 69 bzw. -chinolin mit Ammoniak bzw. Ammoniumacetat/Essigsäure die Bildung eines 2,3-Dihydro-imidazo-isochinolins 72 bzw. -chinolins, neben geringen Mengen eines Imidazo-isochinolins 71 bzw. -chinolins.




Cookson[56] konnte die Ergebnisse von Kröhnke in 2 Punkten widerlegen:

1. Bei den 2,3-Dihydroimidazoverbindungen handelt es sich um Imidazoverbindungen.
2. Der Ringschluß findet in 3-Position statt und führt ausgehend vom Isochinolinderivat 69 zu 70.

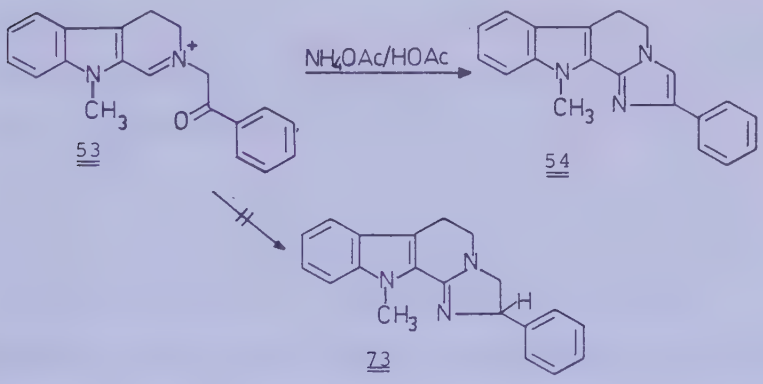
---

55 F. Kröhnke u. W. Zecher, Chem. Ber. 95, 1128 (1962)

56 R.F. Cookson, D.P. Nowotnik u. R.T. Parfitt, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1974, 911

Daß der Ringschluß jedoch nicht ausschließlich über die 3-Position verläuft, beweist die in geringen Mengen von Kröhnke isolierte Imidazoverbindung 71, die er durch unabhängige Synthese bestätigen konnte.

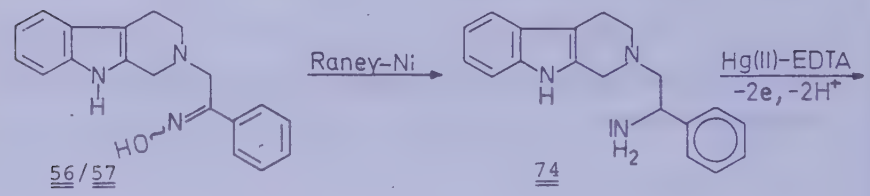
Bei der Umsetzung des Iminiumketons 53 mit Ammoniumacetat/Essigsäure konnte nun eindeutig die Imidazolverbindung 54 erhalten werden.



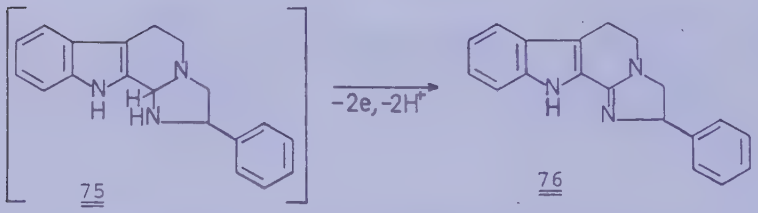

53 54 73

In Übereinstimmung mit Cookson wurde also eine Imidazolverbindung und nicht wie von Kröhnke gefordert eine Dihydroimidazolverbindung 73 erhalten.
Der Ringschluß kann in diesem Fall nur in 1-Position des 3,4-Dihydro-ß-carbolins stattfinden.

Zur Erhärtung der Beweise für das Vorliegen von 54 wurde als Modellsubstanz die Dihydroimidazoverbindung 76 auf folgendem Weg dargestellt:




56/57 74




75 76

Mit Hilfe dieser Synthese konnte die Dihydroimidazolstruktur 73 als Ergebnis der Umsetzung von 53 mit Ammoniumacetat/Essigsäure durch spektroskopischen Vergleich schlüssig widerlegt werden.

# 8 DIHYDROTRIAZINE

## 8.1 Einleitung

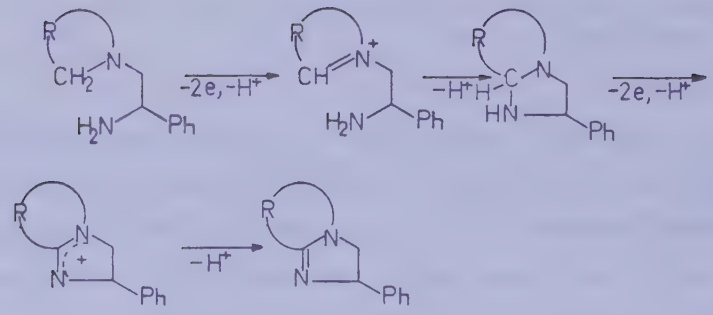
Die Einwirkung von Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat (EDTA) auf tertiäre Amine führt bei Abwesenheit geeigneter Nachbargruppen und sterisch gleichwertigen Methylengruppen in Nachbarschaft zum N-Atom, zur Ausbildung von Iminium-strukturen nach rein statistischen Prinzipien.
Es kann daher bei tertiären Aminen auch zur Dehydrierung in die Seitenkette kommen, wobei durch anschließende Hydrolyse eine Spaltung in sekundäres Amin und Aldehyd eintritt[57].
Bei Anwesenheit einer nucleophilen Gruppe in der Seitenkette ist häufig die Dehydrierung im Aminheterocyclus begünstigt, woran sich dann eventuell eine Reaktion der Nachbargruppe anschließt. Der Verlauf dieser Umsetzung ist abhängig von der Art sowie der Stellung der Nachbargruppe. Im günstigsten Fall tritt durch intramolekulare Mannichreaktion ein Ring-schluß ein[21].
Bei einer trans-Verknüpfung des Systems sind für die weitere Umsetzung zwei verschiedene Wege möglich:

1. Das entstandene Ringsystem bleibt erhalten, wenn sich nach der 2. Dehydrierung die Iminiumverbindung durch Deprotonierung stabilisieren kann.

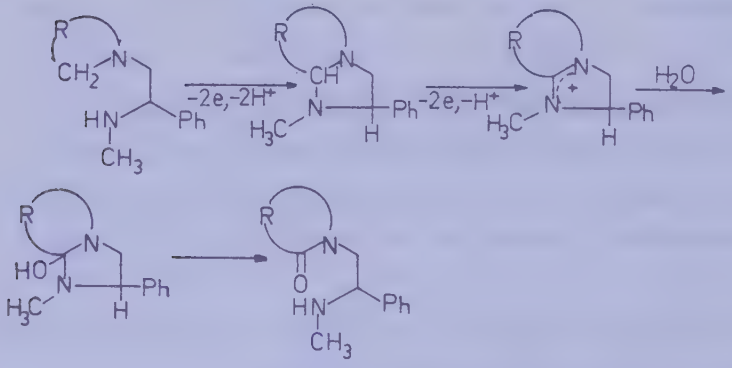
---

[57] H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 23 (1966)

zu 1.




2. Der neu geschlossene Ring wird nach der 2. Dehydrierung mangels anderer Stabilisierungsmöglichkeiten hydrolysiert, wobei ein Lactam mit unveränderter Nachbargruppe entsteht.




Voraussetzungen für den Ablauf in der geschilderten Weise sind:

1. Die für die Cyclisierung passende Entfernung der Nachbargruppe vom Stickstoff bzw. vom α-C-Atom des cyclischen Amins.
2. Für beide Dehydrierungsschritte gilt als stereoelektronische Bedingung, daß im N-mercurierten Komplex quecksilber-

organischer Rest und zu entfernender Wasserstoff antiperiplanar angeordnet sind[21].

3. Eignung der Nachbarfunktion nach Art und Nucleophilie
4. Ausreichende Basizität der tertiären Aminfunktion und
5. Eine geeignete Ringgröße, damit die unter Punkt 2. geforderte stereoelektronische Bedingung eingehalten werden kann.

## 8.2 Problemstellung

Bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von cyclischen tertiären Aminen konnten Möhrle und Mitarbeiter im Rahmen der Untersuchungen über Nachbargruppeneffekte zeigen, daß Oxime als Nachbarfunktion eine Reaktionsbeteiligung durchführen[49,58], ebenso wie aliphatische[59] und aromatische Amine[60].
Bei den Oximen kommt man zu den Dihydrooxadiazinen bzw. Nitronen (Kap. 6), die dann durch Dehydratisierung in ein Imidazol übergehen können.

Im folgenden sollte versucht werden

1. Anstelle der α-Aminooxime die entsprechenden α-Aminohydrazone herzustellen und zwar
   a. mit unterschiedlicher Aminkomponente
   b. mit variierter Hydrazonfunktion

---

[58] R. Engelsing, Dissertation Tübingen 1970

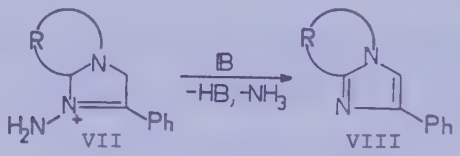
[59] H. Möhrle u. S. Mayer, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 209 (1973)

[60] H. Möhrle u. P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 541 (1973)

2. Diese Hydrazone der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung zu unterwerfen.
3. Die Struktur der Reaktionsprodukte zu klären.

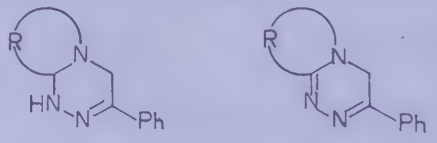
Wie die Oxime besitzen die Hydrazone zwei nucleophile Zentren, so daß man in Analogie zu den Ergebnissen bei der Dehydrierung von Oximen die folgenden Reaktionsprodukte erwarten konnte:

1. Ein dem Nitron analoges Reaktionsprodukt VII, das sich sofort zum Imidazol VIII stabilisiert.



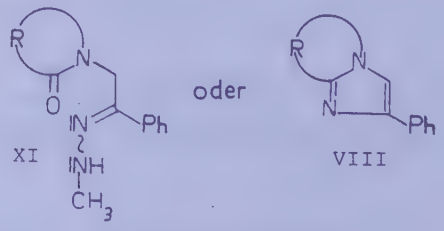

VII VIII

2. Unter 2 Elektronen-Entzug ein dem Dihydrooxadiazin analoges Produkt IX, bzw. unter 4 Elektronen-Entzug das Dihydrotriazin X.




IX X

3. Bei einem sekundärem Hydrazon als Nachbargruppe entweder ein Lactam XI oder ein Imidazol unter Abspaltung von Methylamin.




XI VIII

4. Bei den tertiären Hydrazonen dürfte keine Umsetzung im Sinne einer Cyclodehydrierung erfolgen, es sei denn, sie würde unter Abspaltung von Dimethylamin wieder zum Imidazolring führen.

## 8.3 Darstellung der α-Aminoketone

Die Darstellung der α-Aminoketone erfolgte auf üblichem Wege aus sekundären cyclischen Aminen und α-Bromacetophenon[44,45,61].

### 8.3.1 Umsetzung der α-Aminoketone mit Hydrazinmonohydrat

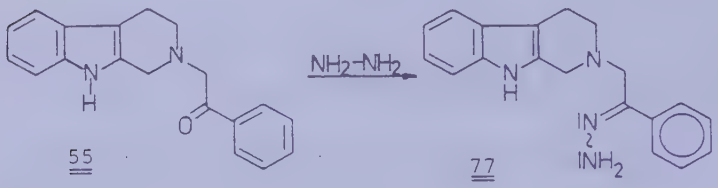
Die Hydrazone wurden nach einer modifizierten Vorschrift von Barton[62] durch Erhitzen des Aminoketons mit Hydrazinmonohydrat in Ethanol unter Rückfluß hergestellt.
Bei der Umsetzung des Tetrahydro-ß-carbolins 55 mit Hydrazin kristallisierte schon während der Reaktion Azin aus dem Ansatz aus. Das Hydrazon 77 konnte nach entsprechender Aufarbeitung als kristalline Verbindung isoliert werden.

---

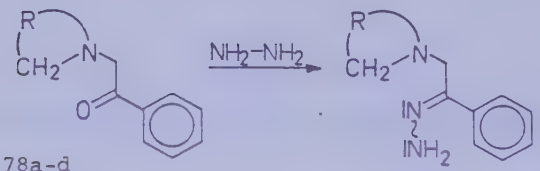
61 H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 612 (1965)

62 D.H.R. Barton, R.E. O' Brien u. S. Sternhell, J. Chem. Soc. 1962, 470

Die als Modellsubstanzen eingesetzten Hydrazone 79a-d waren schwach gelbe Öle, die nach Reinigung über eine basische $Al_2O_3$-Säule mit Toluol als Elutionsmittel analysenrein erhalten wurden.




55 77

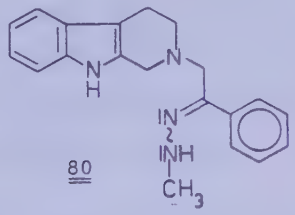



78a-d 79a-d

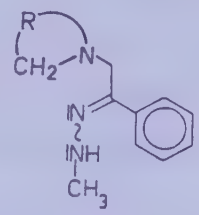
| | R |
|---|---|
| 78a, 79a | $-(CH_2)_3-$ |
| 78b, 79b | $-(CH_2)_4-$ |
| 78c, 79c | $-(CH_2)_5-$ |
| 78d, 79d | $(N)-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ |

8.3.2 Umsetzung der α-Aminoketone mit N-Methylhydrazin

Die Methylhydrazone wurden nach einer Vorschrift[63] mit Benzol als Lösungsmittel dargestellt. Versuche mit Ethanol brachten jedoch ebenfalls gute Ausbeuten.
Das N-Methylhydrazon 80 konnte nach Petrolether-Zusatz als kristalline Substanz isoliert werden.
Die anderen N-Methylhydrazone 81a-d waren wiederum ölige Verbindungen und konnten deshalb nur nach Abtrennung über eine basische $Al_2O_3$-Säule rein erhalten werden.



80



81a-d

| | R |
|---|---|
| 81a | $-(CH_2)_3$ |
| 81b | $-(CH_2)_4-$ |
| 81c | $-(CH_2)_5-$ |
| 81d | $(N)-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ |

63 U. Wolf, W. Sucrow u. H.J. Vetter, Z. Naturforsch. 34b, 102 (1979)

### 8.3.3 Umsetzung der α-Aminoketone mit N,N-Dimethylhydrazin

Bei der Umsetzung der α-Aminoketone mit N,N-Dimethylhydrazin kam es wider Erwarten nicht zur Bildung der N,N-Dimethylhydrazone. Es fand vielmehr eine Abspaltung der Aminkomponente und Umsetzung zu den Dimethylhydrazonen des Phenylglyoxals 109 und 110 statt. Auf den genauen Reaktionsverlauf wird in Kapitel 9 eingegangen.

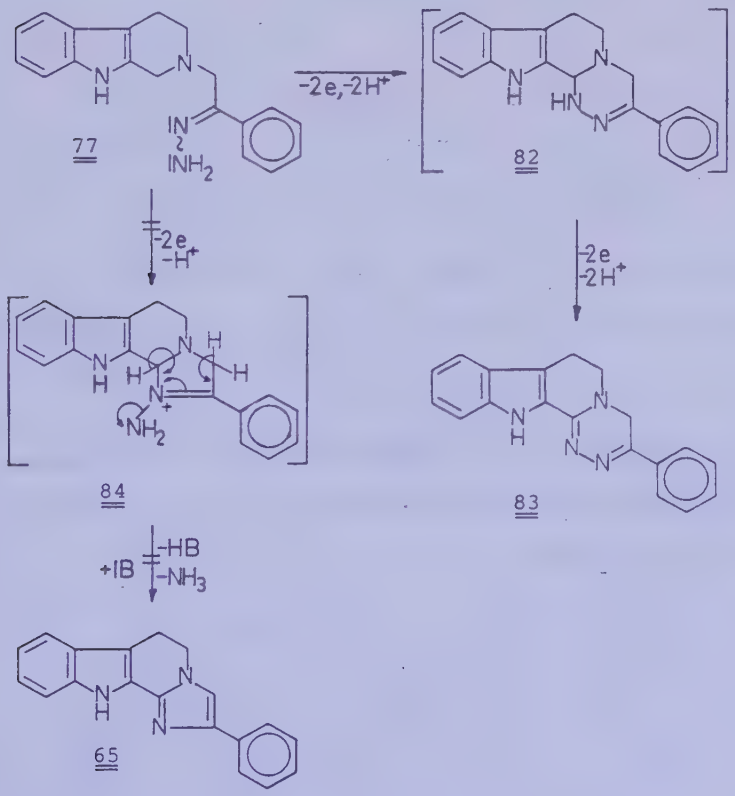
---

Da die meisten α-Aminohydrazone bzw. -methylhydrazone als Öle vorlagen, die aufgrund ihrer Hydrolyseempfindlichkeit im sauren Milieu, nicht in die entsprechenden Salze überführt werden konnten, wurden sie möglichst rasch der Dehydrierung unterworfen.
Bei keinem der α-Aminohydrazone hatten sich nach dem DC und dem $^{1}$H-NMR-Spektrum Anhaltspunkte für verschiedene Isomere analog zu den E- bzw. Z-Oximen ergeben.

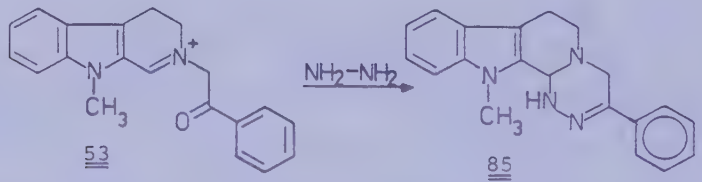
## 8.4 Quecksilber(II)-EDTA Dehydrierung der α-Aminohydrazone

### 8.4.1 Hydrazonderivate

Die Dehydrierungen wurden jeweils mit 4 Oxidationsäquivalenten Hg(II)-EDTA, hergestellt aus gelbem HgO und Dinatriumethylendiamintetraacetat, in 50proz. Ethanol unter Standardbedingungen durchgeführt[20].

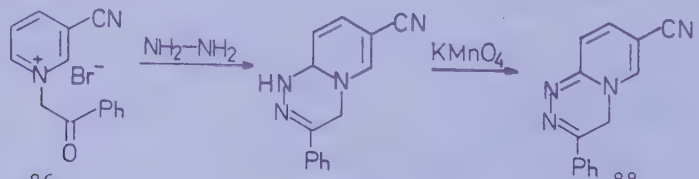


Als Ergebnis erhält man unter Zweistufendehydrierung ausgehend von 77 eine Dihydrotriazinverbindung 83. Die Zwischenstufe 82 mit einer Aminalteilstruktur konnte hierbei nicht isoliert werden. Auch beim Einsatz von nur 2 anstatt 4 Oxidationsäquivalenten Hg(II)-EDTA verringerte sich lediglich entsprechend die Ausbeute an Dihydrotriazin 83.
Es gelang jedoch eine der Verbindung 82 analoge Substanz 85 durch Umsetzung des Iminiumketons 53 mit Hydrazin herzustellen.



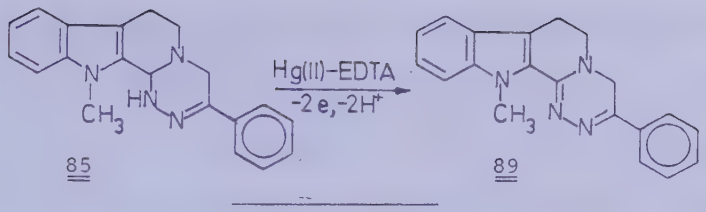

53 85

Die Bildung von 85 erfolgte analog zu Habermalz[41,64], der bei der Umsetzung von 3-Cyan-1-phenacylpyridiniumbromid 86 mit Hydrazin die Verbindung 87 isolierte. Die anschließende Dehydrierung mit Kaliumpermanganat zum 4H-Pyridotriazin 88 gelang aber nur mit 21% Ausbeute, während die Dehydrierung von 85 mit Hg(II)-EDTA zur Dihydrotriazinverbindung 89 mit 40% Ausbeute gelang.

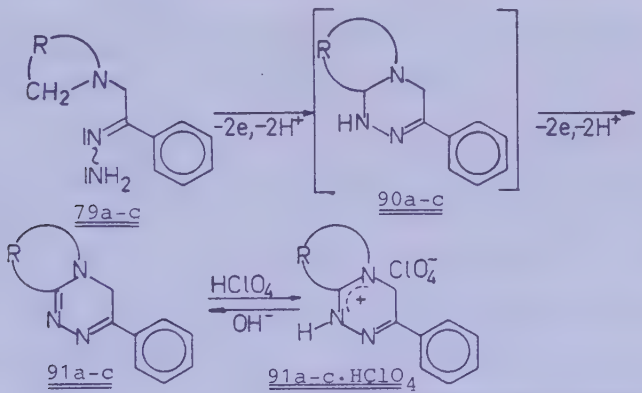



86 87 88

64 U. Habermalz u. F. Kröhnke, Chem. Ber. 106, 1549 (1973)




Bei der Dehydrierung der Modellsubstanzen 79a-d war es nicht möglich die Basen nach der alkalischen Aufarbeitung als kristalline Substanzen, analog zu 83 zu isolieren. Sie mußten alle über die entsprechenden Perchlorate aufgereinigt werden.




| | | Schmp. | Amidiniumbande | Ausb. | Absch. Hg |
|---|---|---|---|---|---|
| 91a | $-(CH_2)_3-$ | 107°C | - | 64% | 80% |
| 91b | $-(CH_2)_4-$ | 85°C | - | 60% | 81% |
| 91c | $-(CH_2)_5-$ | 124°C | - | 75% | 85% |
| 83 | | 281°C | - | 50% | 60% |
| 91a·$HClO_4$ | $-(CH_2)_3-$ | 181°C | 1670 $cm^{-1}$ | 70% | |
| 91b·$HClO_4$ | $-(CH_2)_4-$ | 215°C | 1670 $cm^{-1}$ | 60% | |
| 91c·$HClO_4$ | $-(CH_2)_5-$ | 223°C | 1660 $cm^{-1}$ | 80% | |

Bei der Umsetzung des Morpholinoderivates 79d erhält man zwar eine Umsetzungsrate von 38% bezogen auf die eingesetzten 4 Oxidationsäquivalente HgO nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden, als Reaktionsprodukt ergab sich jedoch nur ein schwarz-braunes Öl, das laut DC kein einheitliches Produkt darstellte.

8.4.1.1 $^{1}$H-NMR-Spektroskopie

Die Dihydrotriazinstruktur der Verbindungen 91a-c kann durch Vergleich mit den Spektren von 85 (Abb. 10) und 89 (Abb.11) bewiesen werden.

Im $^{1}$H-NMR-Spektrum von 85 gemessen in DMSO-$d_6$ erscheinen die 9 aromatischen Protonen bei 7,70-6,93 ppm. Darunter liegt ebenfalls das austauschbare Proton $H_a$. Bei 5,22 erscheint das Singulett des Protons $H_d$. Ein AB-System der geminalen Protonen $H_b$ und $H_c$ deren Resonanzen bei 4,18 und 3,85 ppm auftreten, weist eine Kopplungskonstante $|J_{bc}|$ von 18,2 Hz auf.
Die Aufspaltung von geminalen Protonen tritt immer dann auf, wenn sie einem chiralen Zentrum benachbart sind und die Umgebung als diastereotop anzusehen ist[65]. Das chirale Zentrum liegt bei Verbindung 85 am C-12b vor.

---

[65] H. Günther, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973

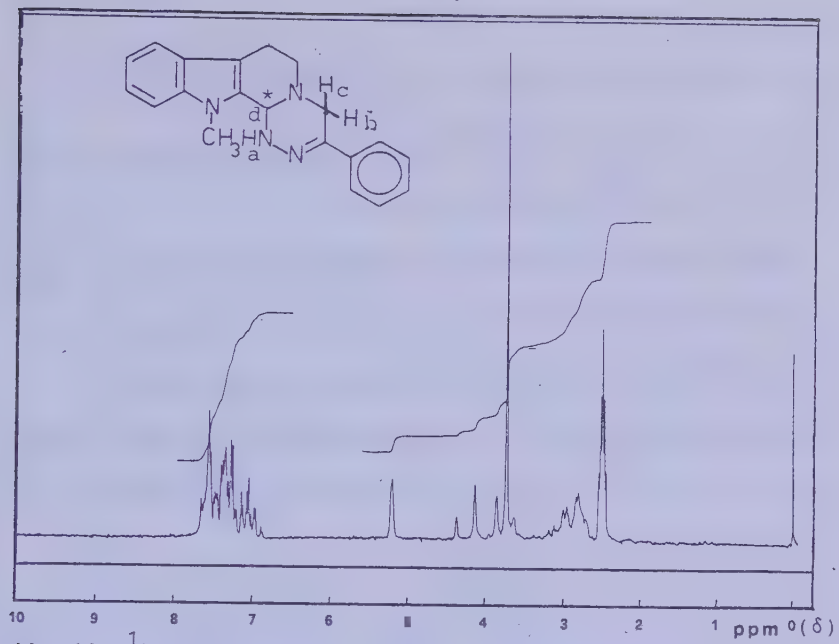



Abb. 10: $^{1}$H-NMR-Spektrum von 85 in DMSO-$d_6$ (80 MHz)

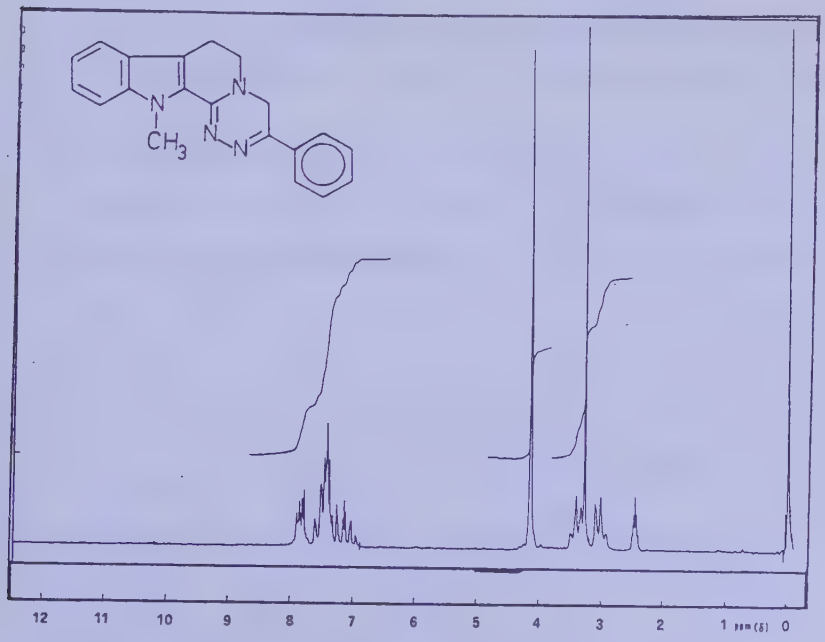



Abb. 11: $^{1}$H-NMR-Spektrum von 89 in DMSO-$d_6$ (80 MHz)

Diese Aufspaltung vereinfacht sich in der vollständig dehydrierten Substanz 89 zu einem Singulett (Abb. 11), da nach Wegfall des Asymmetriezentrums am C-12b die Protonen $H_b$ und $H_c$ magnetisch äquivalent sind.
In DMSO-$d_6$ erscheint das Signal der Methylengruppe von 89 mit der gleichen chemischen Verschiebung wie die Indol-N-$CH_3$-Gruppe, was an der Integration von 5 Protonen zu ersehen ist. Durch Verwendung von $CDCl_3$ als Lösungsmittel konnte eine Auftrennung der Signale erreicht werden, wobei die Indol-N-$CH_3$-Gruppe bei 4,29 ppm, die Metylengruppe bei 4,16 ppm als Singulett erscheint.
Die $^1$H-NMR-Spektren der Dihydrotriazinverbindungen 83 und 91a-c zeigen für die entsprechende $CH_2$-Gruppe ebenfalls nur ein Singulett. Somit kann aufgrund der $^1$H-NMR-Spektroskopie die Struktur der unter 4 Elektronen-Entzug erhaltenen Dihydrotriazinverbindungen eindeutig bestätigt werden.

Die gute Aufreinigungsmöglichkeit über die Perchlorate bei den Verbindungen 91a-c, kann auf die Amidinteilstruktur zurückgeführt werden, in der eine Resonanzstabilisierung vorliegt[66,67].

---

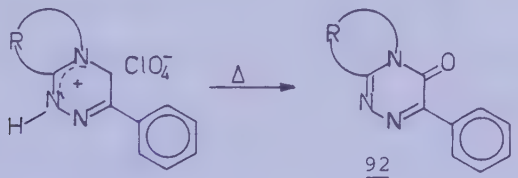
[66] R.L. Shriner u. F.W. Neumann, Chem. Rev. 35, 376 (1944)

[67] C.G. Raison, J. Chem. Soc. 1949, 3319

8.4.1.2 Massenspektrometrie

In den Massenspektren der Perchlorate von 91a-c erhält man im Gegensatz zu den freien Basen immer einen Peak der den Molpeak der freien Base um 14 Masseneinheiten übertrifft. Diese überraschende Feststellung kann durch eine Oxidation in der Ionenquelle, bedingt durch $ClO_4$-Ionen erklärt werden.

Ein ähnliches Verhalten zeigen z.B. auch Chinolinium- und Isochinoliniumperchlorate wie eine Untersuchung von Salsmans und van Binst zeigt[68].



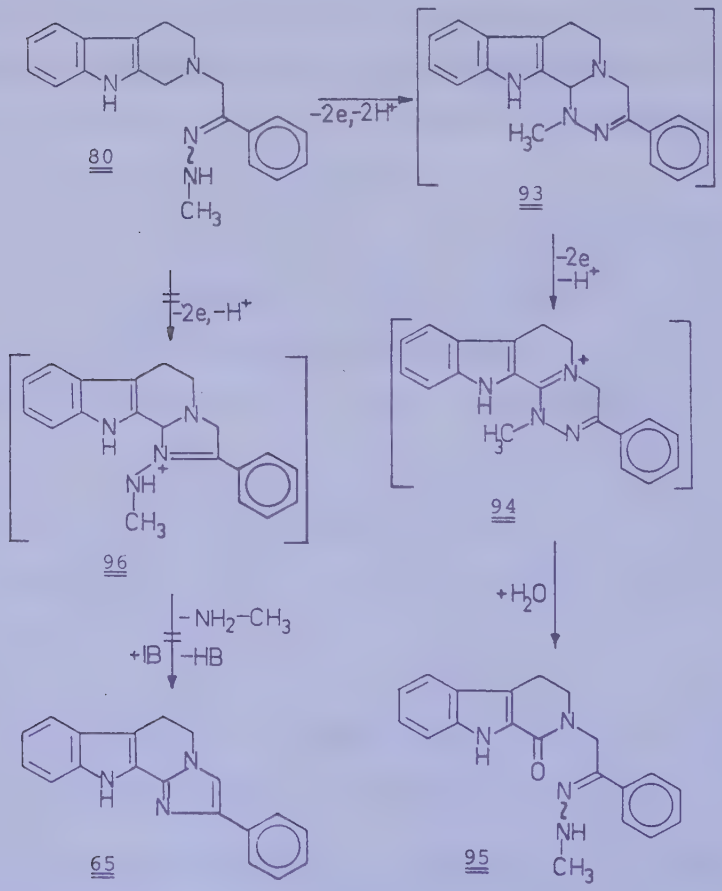

91a-c·HClO4 92

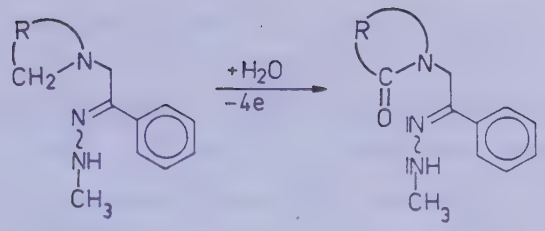
---

[68] R. Salsmans u. G. van Binst, Org. Mass Spectrom. 8, 357 (1974)

8.4.2 N-Methylhydrazonverbindungen

Die Quecksilber(II)-EDTA Dehydrierung der Methylhydrazonverbindungen 80 sowie 81a-d ergab unter 4 Elektronen-Entzug und Hydrolyse der Iminiumverbindungen, nach alkalischer Aufarbeitung, die erwarteten Lactame 95 bzw. 97a-d.





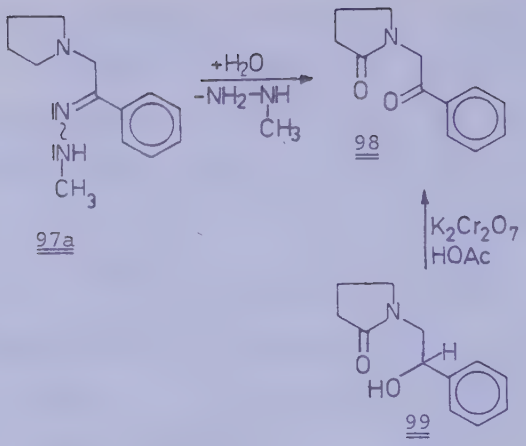
81a-d 97a-d

| | | IR Lactambande | Ausbeute in% |
|---|---|---|---|
| 97a | $-(CH_2)_3-$ | 1660 $cm^{-1}$ | 50 |
| 97b | $-(CH_2)_4-$ | 1630 cm-1 | 75 |
| 97c | $-(CH_2)_5-$ | wurden sofort zu 101c u. 101d umgesetzt. | 71 |
| 97d | (N)-$CH_2-CH_2-O-CH_2-$ | | 35 |

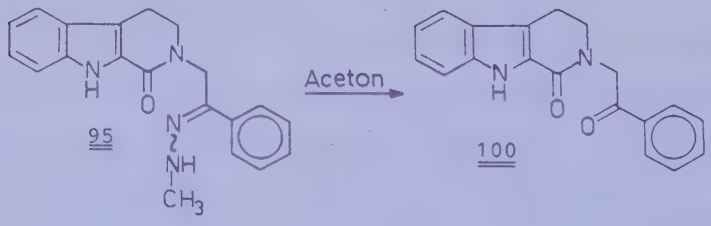
Bei den Umsetzungen erfolgt, mit Ausnahme derjenigen von 81d die Hg-Abscheidung spontan. Bei der Morpholinverbindung dagegen erhält man nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden eine Umsetzungsrate von 40% bezogen auf 4 Oxidationsäquivalente HgO. Die Ausbeute an Lactam nach natronalkalischer Aufarbeitung beträgt 35% der Theorie.

Bei den Lactamen 97a-d handelt es sich um ölige Substanzen die sich im Laufe der Zeit zersetzen.

Die Zersetzung wurde mit Hilfe der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) am Beispiel des Lactams 97a verfolgt. Nach einer Woche hatte sich das Lactam quantitativ in ein Lactamketon der Struktur 98 zersetzt. Als Vergleichssubstanz konnte 98 ebenfalls aus dem Hydroxylactam 99 synthetisiert werden.

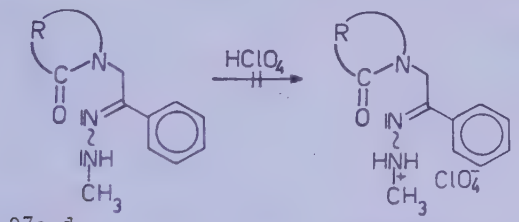



Wie die HPLC zeigt, ist der Peak von 98 hergestellt aus dem Hydroxylactam 99 mit dem Zersetzungsprodukt identisch, was durch Mischspritzen eindeutig bewiesen werden konnte.
Das Lactam 95 dagegen war als Festsubstanz relativ stabil. Selbst beim Umkristallisieren aus Ethanol trat keine Zersetzung ein . Bot man jedoch ein weiteres Keton an, z.B. Aceton so konnte das Lactamketon 100 quantitativ isoliert werden. Wahrscheinlich findet dabei eine Übertragung des Hydrazinrestes auf das Aceton statt.



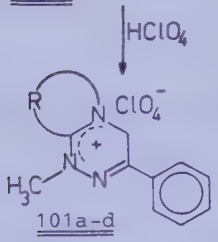
8.4.2.1 Umsetzung der Lactame mit $HClO_4$

Da die Lactame 97a-d sich nur als relativ instabile, ölige Produkte isolieren ließen, sollte versucht werden mit Perchlorsäure die entsprechenden Salze und damit stabile Verbindungen darzustellen.




97a-d

97a-d·$HClO_4$

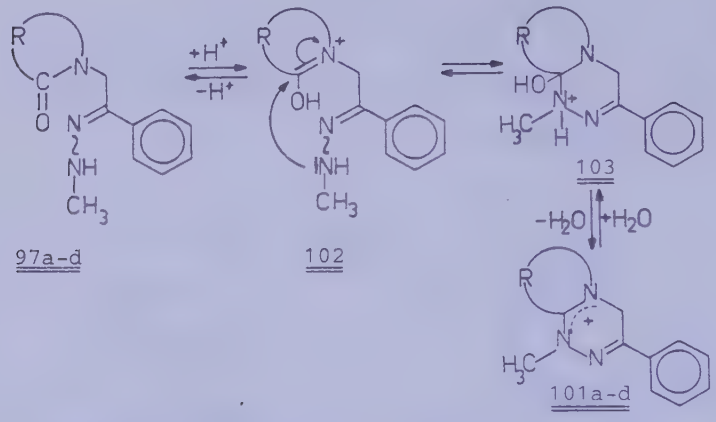



101a-d

| | Schmp. | Amidinium-bande | Ausb. |
|---|---|---|---|
| 101a | 172°C | 1665 $cm^{-1}$ | 68% |
| 101b | 181°C | 1650 $cm^{-1}$ | 70% |
| 101c | 150°C | 1640 $cm^{-1}$ | 65% |
| 101d | 180°C | 1660 $cm^{-1}$ | 67% |

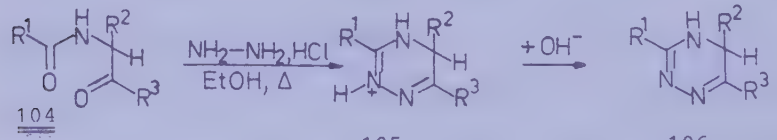
Überraschenderweise erhält man jedoch nicht die erwarteten Perchloratsalze der Lactame 97a-d, sondern es waren anscheinend unter Dehydratisierung und Cyclisierung die Dihydrotriaziniumperchlorate 101a-d entstanden. Nach Zusatz von Kalilauge, ließen sich nach dem Ausschütteln mit $CH_2Cl_2$ oder $CHCl_3$, wieder die Lactame 97a-d isolieren.

Zum Verlauf der Reaktion kann man folgenden Mechanismus diskutieren:



97a-d 102 103 101a-d

Eine analoge Dihydrotriazinsynthese verläuft ausgehend von einem 2-(Acylamino)-keton 104 mit Hydrazinmonohydrat im HCl-sauren Milieu wahrscheinlich ähnlich[69].



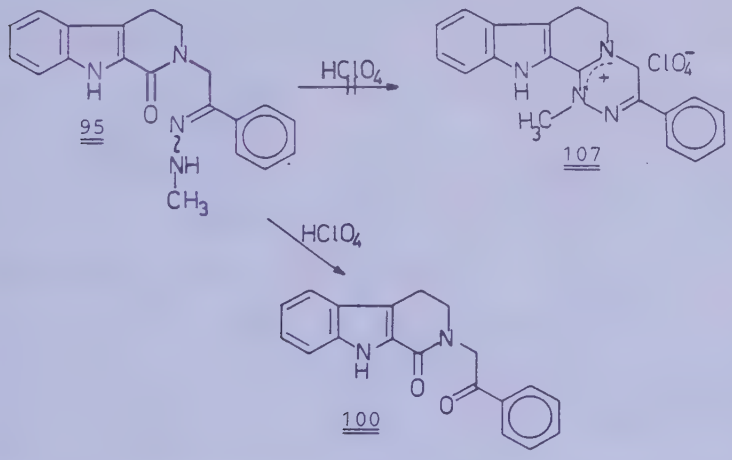
104 105 106

$R^1 = R^3 = Ph$
$R^2 = CH_3$

---

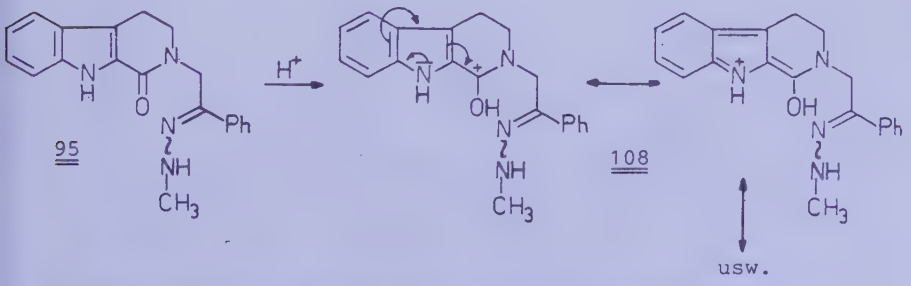
[69] C. Atkinson u. H.D. Cossey, J. Chem. Soc. 1962, 1805

Beim Versuch die beobachtete Cyclisierung zum Dihydro-1,2,4-triazin auf das Tetrahydro-ß-carbolin 95 zu übertragen, konnte nach Zusatz von Perchlorsäure nur das hydrolysierte Lactamketon 100 isoliert werden.




95 107 100

Daß der erwartete nucleophile Angriff am C-1-Atom der Verbindung 108 nicht stattfindet, liegt wohl daran, daß die auftretende positive Ladung am C-1 durch Einbeziehung des aromatischen Systems besser delokalisiert werden kann als bei den Verbindungen 97a-d.




95 108

Der jetzt verminderten Cyclisierungsmöglichkeit läuft die

Hydrolyse des Hydrazons den Rang ab und man erhält das Lactamketon 100.

8.4.2.2 $^1$H-NMR-Spektren

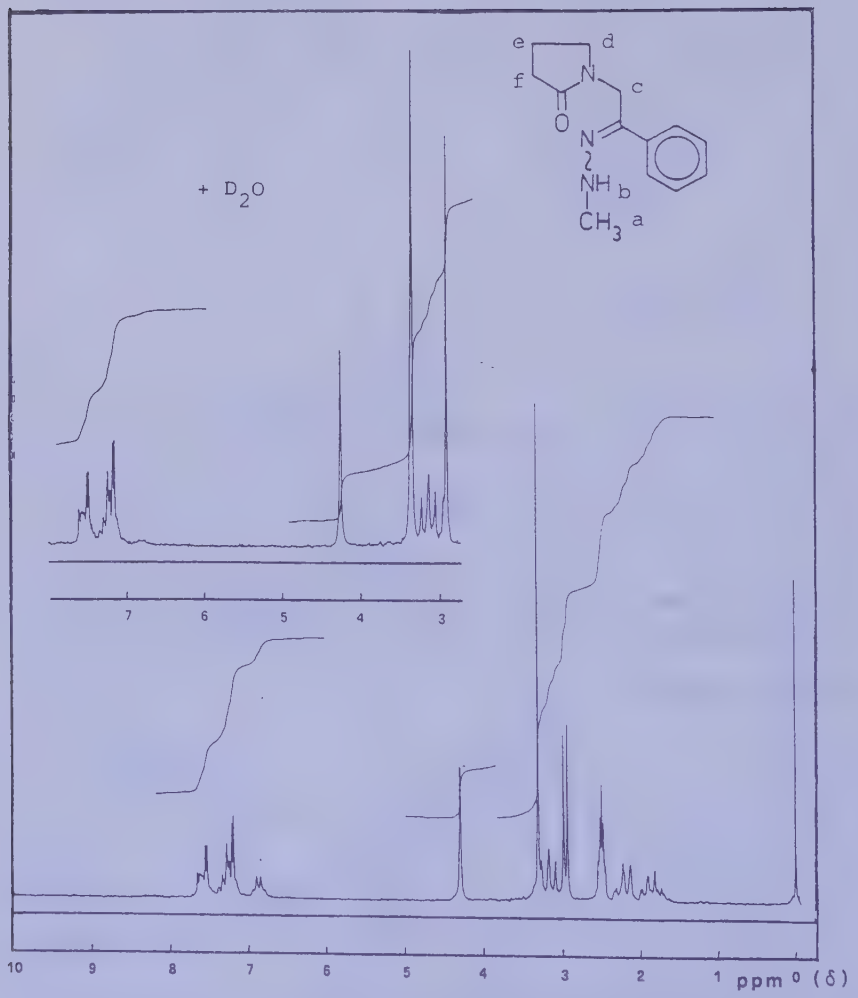



Abb. 12: $^1$H-NMR-Spektrum von 97a in DMSO-$d_6$ (80 MHz)

Als charakteristisches Beispiel für die nach der Dehydrierung der N-Methylhyrazone erhaltenen Lactame soll das Spektrum der Pyrrolidinverbindung 97a dienen.

Charakeristisch für die vorliegende Struktur der Lactame 97a-d ist einmal das als Quadruplett erscheinende Signal der -NH-($CH_3$)-Gruppe mit seinem Zentrum bei 6,90 ppm. Die Kopplungskonstante $|J_{ab}|$ beträgt 4,2 Hz. Nach $D_2O$-Zusatz verschwindet das Signal sofort.

Zum anderen erhält man für die $CH_3$-Gruppe aufgrund der Kopplung mit dem Aminproton b ein Dublett bei 2,97 ppm mit der entsprechenden Kopplungskonstanten $|J_{ab}|$ = 4,2Hz, das nach $D_2O$-Zusatz sich zu einem Singulett vereinfacht.

Neben diesen charakteristischen Peaks erscheinen die 5 aromatischen Protonen von 7,70-7,10 ppm, sowie die beiden Protonen $H_c$ als Singulett bei 4,31 ppm.

Die zwei mit d gekennzeichneten Protonen geben ein "Triplett" von 3,25-3,05 ppm, während die $H_f$-Protonen als Multiplett von 2,35-2,05 ppm, sowie die beiden $H_e$ von 2,0-1,65 ppm in Resonanz treten.

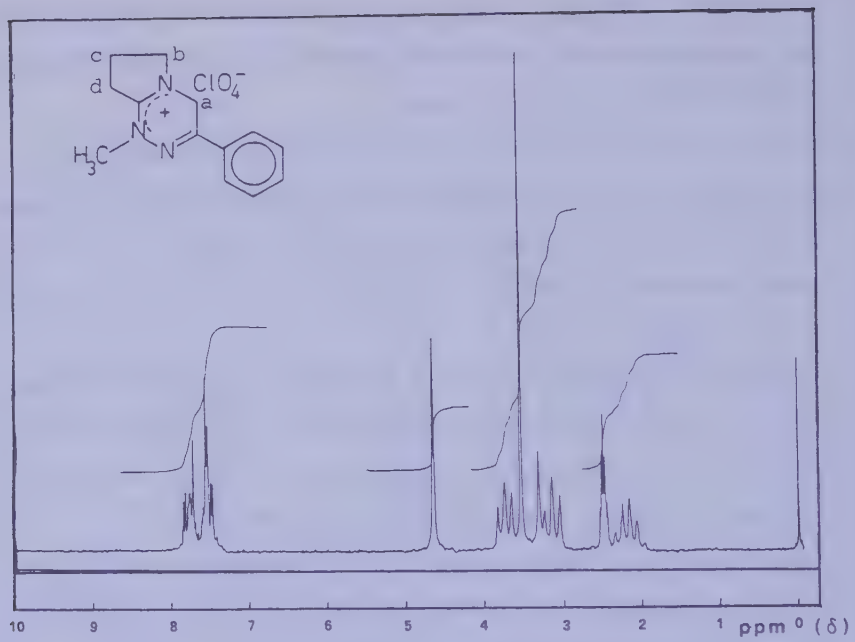



Abb. 13: $^1$H-NMR-Spektrum von 101a in DMSO-$d_6$ (80 MHz)

Als Beweis für die unter Dehydratisierung erfolgte Cyclisierungsreaktion der Lactame 97a-d zu den Dihydrotraziniumperchloraten 101a-d kann man im $^1$H-NMR-Spektrum zum einen das nicht mehr vorhandene Qudruplett der NH-($CH_3$)-Gruppe, sowie die Tieffeldverschiebung der nun als Singulett auftretenden $CH_3$-Gruppe anführen.

Nach $D_2O$-Zusatz findet kein Austausch mehr statt.

Die aromatischen Protonen treten bei der erwarteten Resonanzlage von 7,89-7,46 ppm auf. Ebenso findet man die beiden $H_a$-Protonen mit 4,66 ppm im erwarteten Bereich.

Die Signalgruppen der cyclischen Aminkomponente zeigen auf-

grund des Verschwindens der Carbonylfunktion ebenfalls eine andere chemische Verschiebung.

Die mit $H_b$ bezeichneten Protonen erscheinen ebenso wie die beiden $H_d$ als "Triplett" bei 3,85-3,62 ppm bzw. 3,25-3,0 ppm. Ein Quintett von 2,35-1,8 ppm stammt von den mit $H_c$ bezeichneten Protonen.

---

Bei den Cyclodehydrierungsreaktionen mit Hydrazon- bzw. N-Methylhydrazon-Nachbargruppen kann nach den vorliegenden Ergebnissen die Ausbildung eines Fünfringes wie bei den Oximen ausgeschlossen werden.

Begründen läßt sich diese Tatsache durch die größere Basizität bzw. Nucleophilie des $sp^3$-N-Atoms, während der $sp^2$ hybridisierte Stickstoff praktisch nicht mehr in der Lage ist, die Iminiumstruktur des Kerns nucleophil anzugreifen.

Aufgrund der geringen Rotationsbarriere bei den Hydrazonen ließen sich Isomere durch $^1$H-NMR-Spektroskopie nicht nachweisen, so daß man annehmen darf, daß das Vorliegen nur eines Isomeren (Z-Form) aus dem heraus eine sterisch begünstigte 6-Ring-Cyclisierung erfolgen kann, nicht unbedingt als Voraussetzung für die Ausbildung des Dihydrotriazinringes anzusehen ist.

Es kann also ebenfalls aus der E-Form des entsprechenden Hydrazons aufgrund der geringen Rotationsenergie das nucleophilere Zentrum in eine sterisch günstigere Position gebracht werden, so daß auch in diesem Fall sich ein 6-Ring ausbildet.

## 9 REAKTIONEN MIT N,N-DIMETHYLHYDRAZIN

### 9.1 Umsetzung mit Überschuß an N,N-Dimethylhydrazin

Die Umsetzung der α-Aminoketone mit N,N-Dimethylhydrazin erfolgte analog zur Darstellung der Hydrazone bzw. N-Methylhydrazone mit einem Überschuß an N,N-Dimethylhydrazin in Ethanol oder Benzol[66]. Nach 2 stündiger Reaktionszeit konnte im Gegensatz zu den vorherigen Umsetzungen kein entsprechendes Dimethylhydrazon isoliert werden.
Das DC des Ansatzes zeigte neben überwiegender Ausgangssubstanz eine zweite Verbindung, die sich nach 8 Stunden Reaktionszeit und vollständiger Umsetzung als Phenylglyoxal-1,2-bis-dimethylhydrazon (109) isolieren ließ und über das Perchlorat gereinigt wurde.
Die Isolierung des Osazons 109 steht in Parallele mit den in der Literatur angegebenen Ergebnissen aus der Umsetzung von α-Aminoketonen mit Phenylhydrazin, wo man analog zu den α-Hydroxyketonen mit Phenylhydrazin die entsprechenden Glyoxal-bis-phenylhydrazone isolieren konnte[70,71].
Das N,N-Dimethylhydrazin zeigt also anscheinend ein ähnliches Verhalten wie das Phenylhydrazin.

---

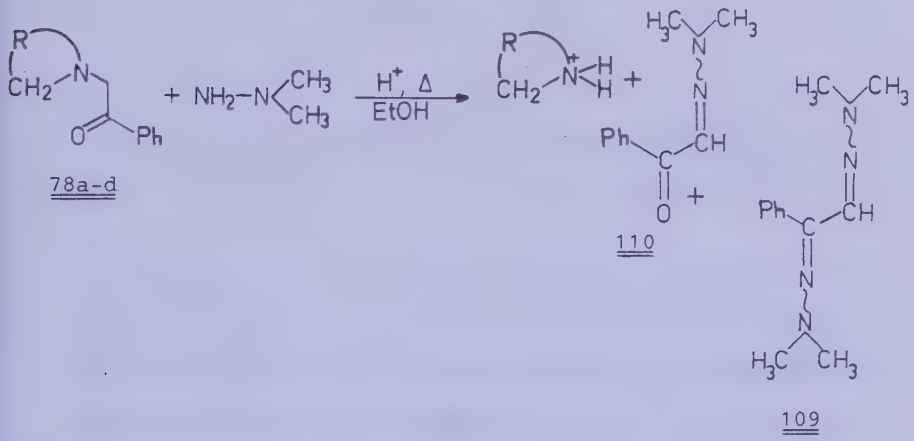
[70] R. Brehme u. H.E. Nikolajewski, Tetrahedron 32, 731 (1976)

[71] Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, Bd. 10/2, 685 (1967)

## 9.2 Umsetzung mit äquimolaren Mengen N,N-Dimethylhydrazin

Auch bei der Umsetzung von 78a-d mit äquimolaren Mengen an N,N-Dimethylhydrazin in Ethanol oder Benzol erhält man keine Dimethylhydrazonverbindung.

Wiederum zeigte nach 2 Stunden das DC hauptsächlich die Ausgangssubstanz, daneben aber auch noch mit gleicher Größe zwei weitere Flecken. Bei diesen beiden Flecken handelte es sich, wie sich später herausstellte um das Osazon 109 sowie um das 2-Dimethylhydrazono-1-phenyl-1-ethanon (110)



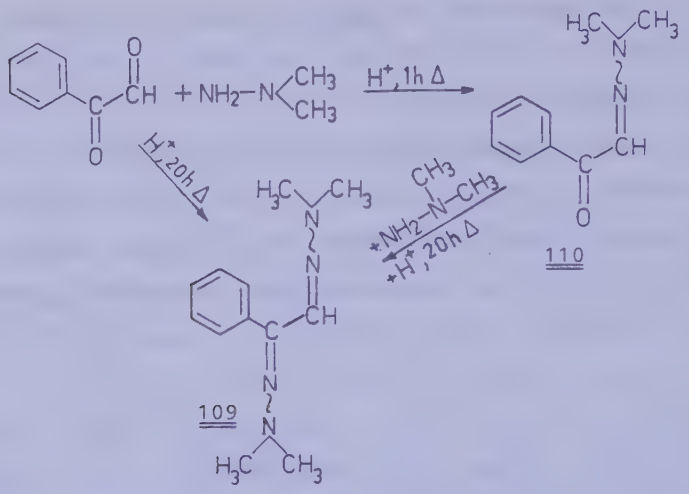
78a-d

110

109

Eine Isolierung des abgespaltenen Amins gelang nur bei der Umsetzung des Aminoketons 55, wo Tetrahydro-ß-carbolin (3) nach dem Einengen des Lösungsmittels und alkalischer Aufarbeitung quantitativ zurückgewonnen werden konnte.

Eine unabhängige Synthese von 109 bzw. 110 gelang durch Umsetzung von Phenylglyoxal mit N,N-Dimethylhydrazin[72].




Weiterhin konnte gezeigt werden, daß sich 109 aus 110 mit N,N-Dimethylhydrazin bildet.

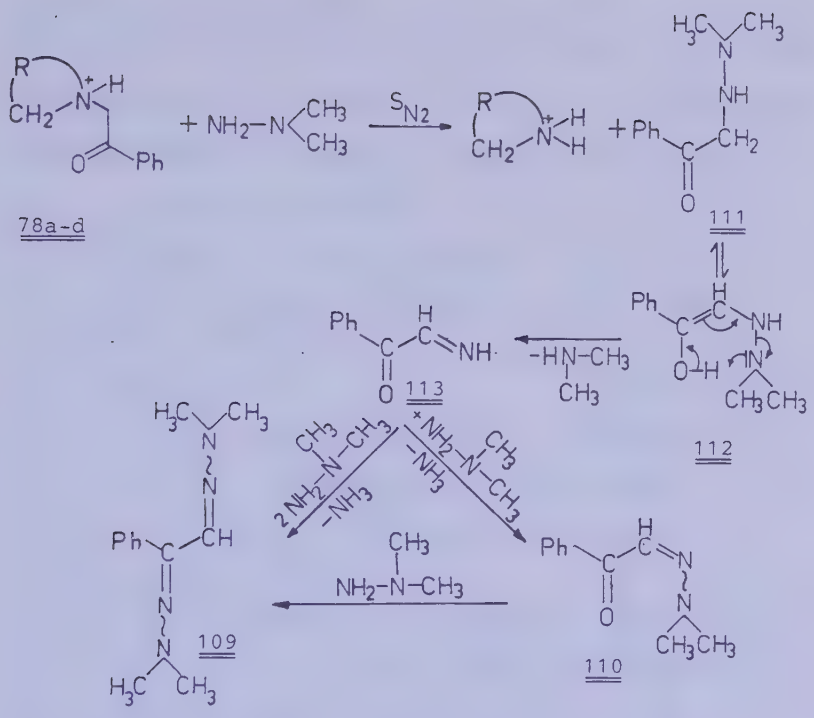
Bei der angeführten Bildung von 109 und 110 aus Aminoketonen und N,N-Dimethylhydrazin tritt das Dimethylhydrazin einerseits als Oxidationsmittel und andererseits als Carbonylreagens auf.

Man könnte den Reaktionsmechanismus in Anlehnung an Hauptmann[73] wie folgt formulieren:

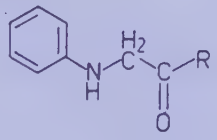
---

[72] E. Massarani, D. Nardi, R. Pozzi u. L. Degen, J. Med. Chem. 13, 157 (1970)

[73] S. Hauptmann, M. Kluge, K.D. Seidig u. H. Wilde, Angew. Chem. 77, 678 (1965)



Eine zweite Möglichkeit zur Bildung des Osazons 109 bzw. des Hydrazons 110 bietet der Mechanismus der ursprünglich von Weygand[74] für den Umsatz von α-Hydroxyketonen postuliert wurde. Wolf[75] wandte diesen Mechanismus auf die Aminoketone folgenden Typs an:

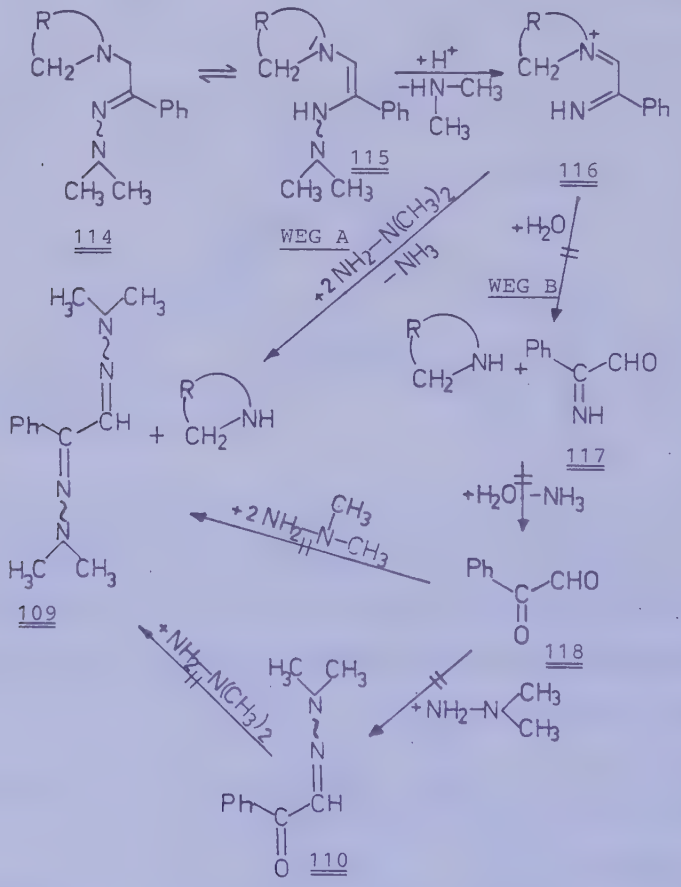


---

[74] F. Weygand, Chem. Ber. 73, 1288 (1940)

[75] V. Wolf, Chem. Ber. 86, 840 (1953)

Übertragen auf die vorliegende Struktur mit einer tertiären Aminkomponente dürfte der Mechanismus nur nach Zusatz von Säure ablaufen. Da bei den Umsetzungen mit N,N-Dimethylamin immer Essigsäure als Katalysator zugesetzt wurde, wäre auch folgender Mechanismus denkbar (Weg A).



Im Gegensatz zum Mechanismus nach Hauptmann[73] kommt es hierbei primär zur Bildung eines Dimethylhydrazons 114, das sich unter Abspaltung von Dimethylamin in die Zwischenstufe 116 umsetzt und dann mit Dimethylhydrazin unter Ammoniakabspaltung in das Osazon 109 übergeht.
Der mit Weg A bezeichnete Mechanismus von Weygand[74] und Wolf[75] vermag lediglich die Osazonbildung zu erklären. Dagegen zeigt die Variation nach Weg B auch die Möglichkeit der Bildung von 110 neben 109.
Jedoch kann unter denn gegebenen Reaktionsbedingungen d.h. in Benzol oder abs. Ethanol und Überschuß an Dimethylhydrazin eine Hydrolyse von 116 als Konkurrenzreaktion sehr wahrscheinlich ausgeschlossen werden.
Von den beiden vorgestellten Mechanismen dürfte der von Hauptmann postulierte Weg über die nucleophile Substitution (siehe S. 85) der wahrscheinlichere sein.

## 9.3 Reaktionen von N,N-Dimethylhydrazin mit α-Bromacetophenon

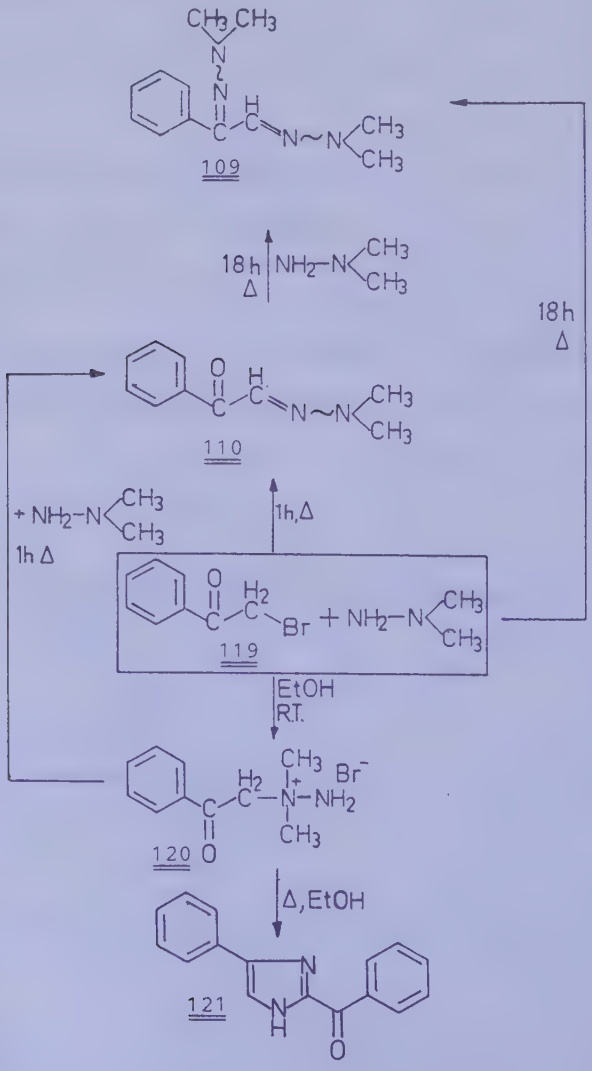
Da auf dem üblichen Wege keine N,N-Dimethylhydrazone der α-Aminoketone erhalten wurden, sollte versucht werden analog zur Darstellung von α-Bromoximen[76], das entsprechende α-Brom-

---

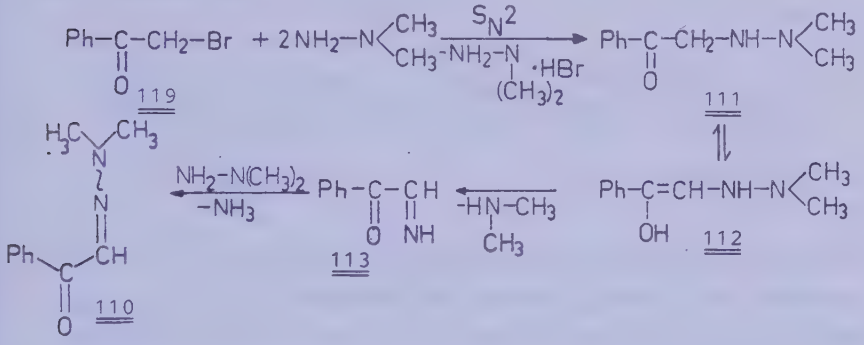
[76] H.P. Fischer u. C.A. Grob, Helv. Chim. Acta 45, 2528 (1962)

acetophenon-N,N-dimethylhydrazon darzustellen, um dieses dann mit dem entsprechenden Amin zum α-Amino-N,N-dimethylhydrazon umzusetzten.

Aber auch hier kam es nicht zur Bildung des gewünschten Dimethylhydrazons, sondern die Reaktion verlief je nach den Bedingungen unterschiedlich.



Die Umsetzung von 119 zu dem Produkt 110 war zunächst, unerwartet. In der Literatur wurde jedoch eine analoge Umsetzung[73,77] mit Hydrazin beschrieben. Deshalb war folgender Mechanismus denkbar:



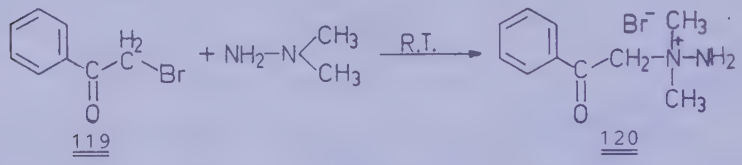
Während jedoch bei den Aminoketonen mit Hydrazin bzw. N-Methylhydrazin noch normale Carbonylreaktionen zum entsprechenden Hydrazon stattfinden, findet bei Verwendung von α-Bromacetophenon als Carbonylkomponente bereits mit Hydrazin, als schwächstem Nucleophil der verwendeten Hydrazinverbindungen, eine $S_N2$-Reaktion am halogentragenden C-Atom statt[73,77]. So war es dann nicht weiter überraschend, daß die Umsetzung von α-Bromacetophenon mit N,N-Dimethylhydrazin ebenfalls unter nucleophiler Substitution und anschließender "Oxidation" zum Reaktionsprodukt 110 verlief.

Eine weiter interessante Variation war die Umsetzung von α-Bromacetophenon mit einem Überschuß N,N-Dimethylhydrazin

---

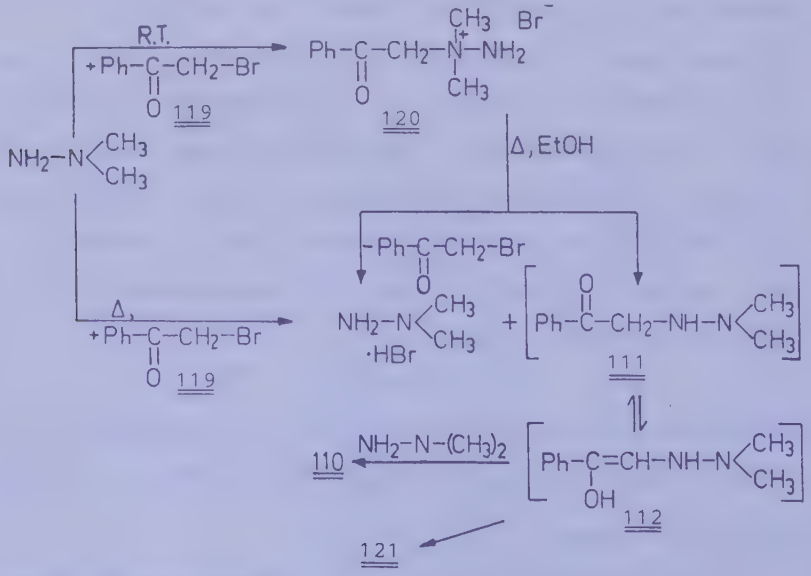
77 M. Busch und W. Foerst, J. Prakt. Chem. 119, 287 (1928)

bei Raumtemperatur. Hierbei erhält man in quantitativer Ausbeute die quartäre Verbindung 120. Es handelt sich also um eine nicht ganz unerwartete Alkylierung des N,N-Dimethylhydrazins und zwar an dem N-Atom, das schon die beiden $CH_3$-Gruppen trägt:



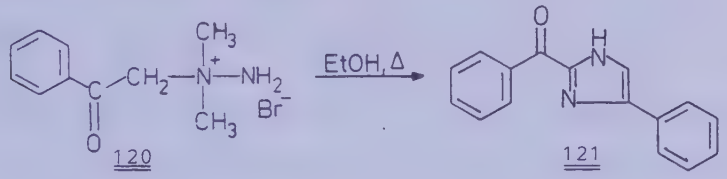
119 120

Ähnliche Beobachtungen machten Smith und De Wall[78] bei Benzylierungen von N-Benzyl-N-phenylhydrazinen.
Überträgt man ihre Ergebnisse auf das N,N-Dimethylhydrazin und dessen Reaktion mit α-Bromacetophenon bei Raumtemperatur und in der Siedehitze, so ergäbe sich folgendes Schema:



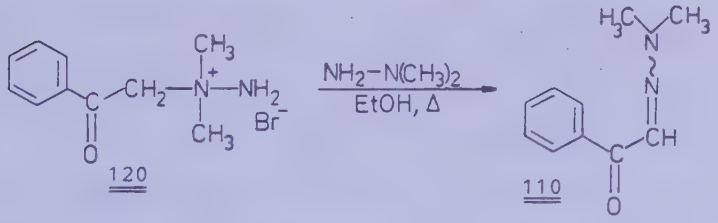
[78] P.A.S. Smith u. G.L. De Wall, J. Am. Chem. Soc. 99, 5751 (1977)

Während Smith und De Wall[78] als Umlagerungsprodukt aus der quartären Verbindung das Phenacyl-N-benzyl-N-phenylhydrazin isolieren konnten, gelang die Isolierung des analogen Phenacyl-N,N-dimethylhydrazins 111 nicht, sondern es wurde die Imidazolverbindung 121 erhalten.



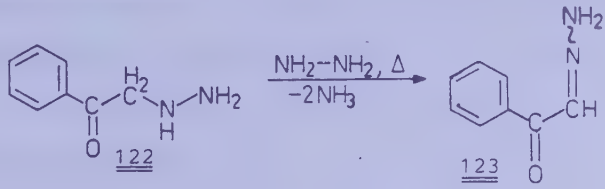

120 121

Mit einem Zusatz von N,N-Dimethylhydrazin ergibt 120 allerdings das schon bekannte Hydrazon 110.



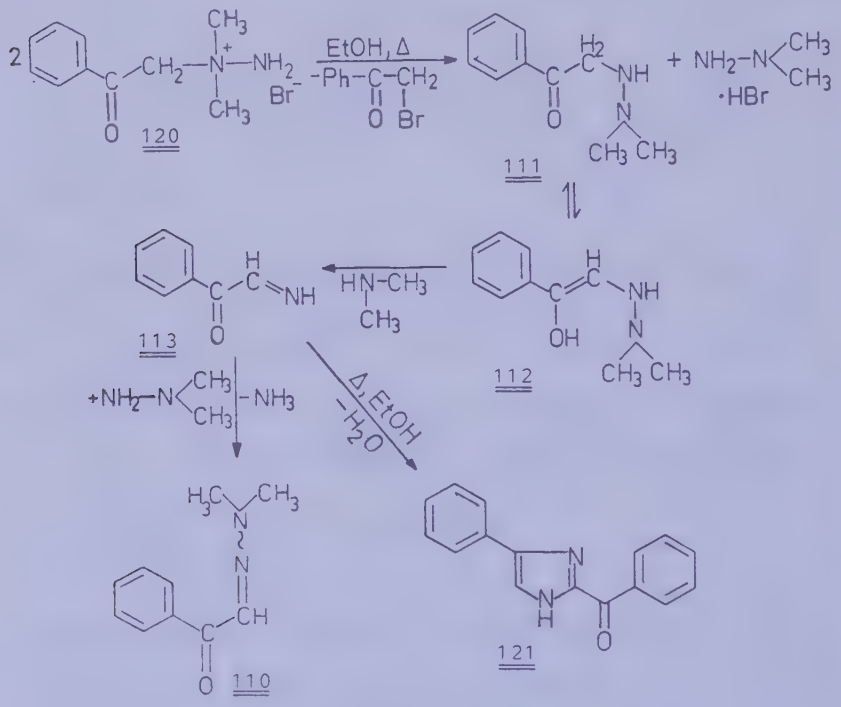

120 110

Das eine Isolierung der Verbindung 111 nicht gelang, war nicht erstaunlich, da die in der Literatur beschriebenen Phenacylhydrazine sich als sehr unbeständige Substanzen erwiesen und z.B. das Phenacylhydrazin 122 nur bei -5°C isoliert werden konnte, weil es sich bei höheren Temperaturen sofort in das entsprechende Phenylglyoxalmonohydrazon 123 umsetzt[73,77].



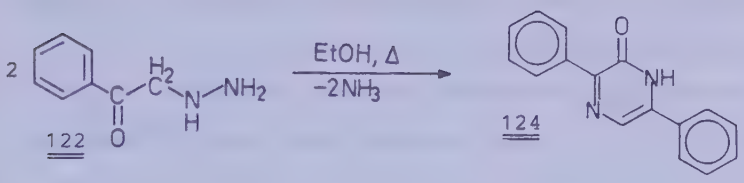

122 123

Die Umlagerung ausgehend vom kinetisch kontrolliert entstandenen Salz 120 zum thermodynamisch stabileren Monohydrazon 110 kann demnach über das unbeständige Phenacyl-N,N-dimethylhydrazin 111 formuliert werden.



Die Imidazolverbindung 121 die durch Erhitzen der quartären Substanz 120 in Ethanol erhalten wurde, ist bereits von Busch und Foerst[77] bei der Umsetzung von α-Bromacetophenon mit Hydrazinmonohydrat über das instabile Phenacylhydrazin 122 erhalten

worden. Allerdings formulieren sie die Verbindung als Hydroxypyrazin 124.




122 124

Gallagher[79] und später Schubert[80,81] gelang dann die unabhängige Synthese sowohl der Hydroxypyrazinverbindung 124 als auch der Imidazolverbindung 121.

Aufgrund der Schmelzpunkte konnte gezeigt werden, daß die Verbindung die Busch und Foerst[77] beschreiben keine Hydroxypyrazinstruktur 124, sondern eine Imidazolstruktur 121 haben muß.

Daß es sich bei dem Umlagerungsprodukt aus der quartären Verbindung 120 um die Imidazolverbindung 121 und nicht um eine Hydroxypyrazinstruktur 124 handelt, zeigt zum einen der erhaltene Schmelzpunkt von 200°C; zum anderen gelang mit Hilfe der $^{13}$C-NMR-Spektroskopie der eindeutige Strukturbeweis.

Hierbei erscheint das Signal für das Carbonyl-C-Atom bei 180,8 ppm. Durch Vergleich mit einem $^{13}$C-NMR-Spektrum einer

---

79 J.J. Gallagher, G.T. Newbold, F.S. Spring u. J.C. Woods J. Chem. Soc. 1949, 910

80 H. Schubert, I. Eisenfeldt, R. Lange u. F. Trefflich J. Prakt. Chem. 280, 333 (1959)

81 H. Schubert, I. Eisenfeldt, R. Lange u. F. Trefflich J. Prakt. Chem. 24, 165 (1964)

definierten 2-Benzoyl-imidazolverbindung[82,83] konnte dann gezeigt werden, daß diese für ein C-Atom in einer Ketofunktion recht ungewöhnliche Hochfeldverschiebung tatsächlich auf den benachbarten Imidazolring zurückzuführen ist.

Die Bildung von 121 läßt sich wie folgt erklären:

Wie bereits auf S. 92 beschrieben entsteht aus der kinetisch kontrolliert entstandenen quartären Verbindung 120 beim Erhitzen die Keto-Iminstruktur 113, die jetzt bei Abwesenheit von N,N-Dimethylhydrazin zum 2-Benzoyl-4-phenyl-imidazol (121) kondensiert.

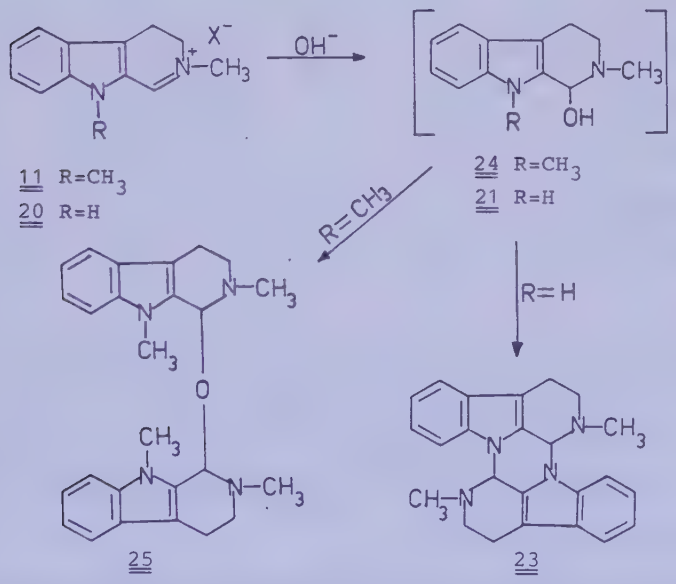
---

[82] E. Regel u. K.H. Büchel, Justus Liebigs Ann. Chem. 1977, 145

[83] E. Regel u. J. Kurz, Bayer AG , Private Mitteilungen

## 10 ZUSAMMENFASSUNG

1) Aus den Iminiumsalzen 11 und 20 ließen sich bei Alkaliein-wirkung nicht die erwarteten Carbinolamine 24 und 21 isolieren, sondern als Folgeprodukte der dimere Ether 25 bzw. die dimere Anhydrobase 23.



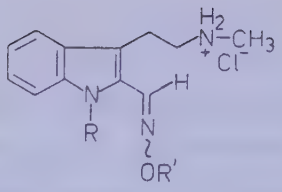

11 R=$CH_3$
20 R=H

24 R=$CH_3$
21 R=H

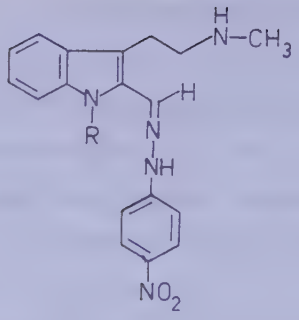
25

23

Die Derivate 23 und 25 wurden mit Hydrochloriden von O-Hydroxylaminethern sowie Hydroxylaminhydrochlorid und p-Nitrophenylhydrazin als Nucleophilen umgesetzt. Dabei konnten in allen Fällen nur ringgeöffnete Derivate isoliert werden.



| | R | R' |
|---|---|---|
| 30·HCl | H | H |
| 31·HCl | $CH_3$ | H |
| 32·HCl | H | $CH_3$ |
| 33·HCl | $CH_3$ | $CH_3$ |
| 34·HCl | H | Ph |
| 35·HCl | $CH_3$ | Ph |



36 R=H

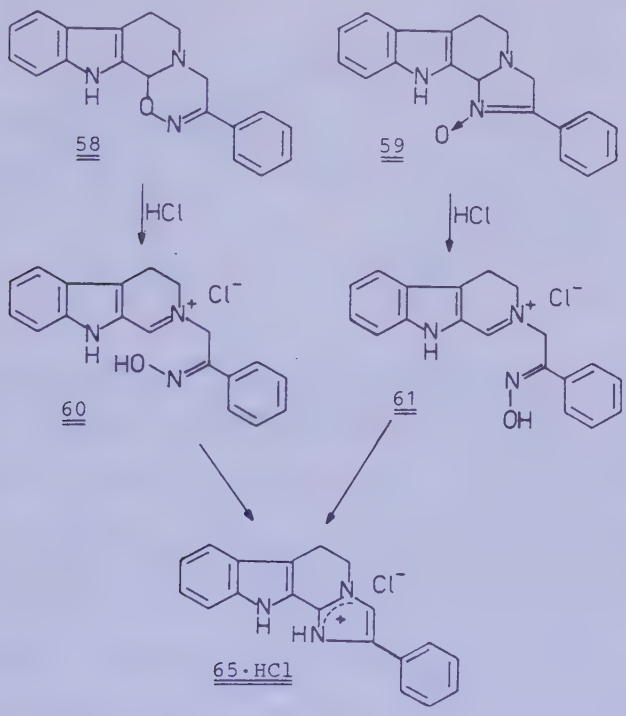
37 R=$CH_3$

Auch am Beispiel der Basen 30, 31, 32 und 35 konnte mit Hilfe der $^1$H-NMR-Spektrosopie gezeigt werden, daß innerhalb der Meßgenauigkeit der Methode keine ringgeschlossene Form vorliegt. Man findet wie bei den Salzen lediglich die offenkettigen Derivate.

Dies widerlegt die Literaturangaben von Gupta und Spenser[7], die für 30 und 31 cyclische Hydroxylaminstrukturen angeben, während Umsetzungen mit O-Hydroxylaminethern bzw. p-Nitrophenylhydrazin bisher in der Literatur nicht beschrieben waren.

2) Eine Imidazolsynthese durch Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat-Dehydrierung von α-Aminoketon-Oximen am

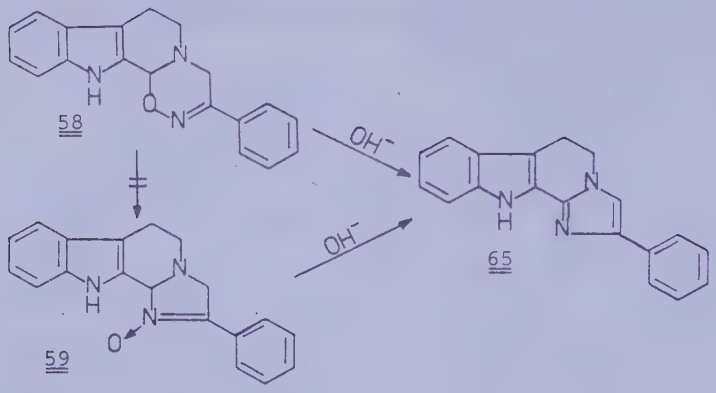
1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolingrundgerüst führte zunächst zum Dihydrooxadiazin 58 bzw. cyclischen Nitron 59.




Hieraus ließen sich erstmals die ringoffenen Iminium-Oximstrukturen 60 und 61 isolieren, welche durch Kochen in Isopropanol quantitativ in das anellierte Imidazol umgesetzt werden konnten.

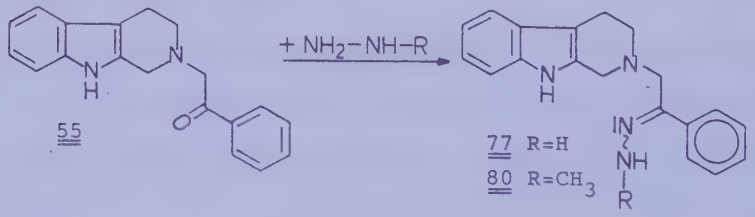
Eine bisher nur bei Nitronen durchgeführte Dehydratisierung durch Alkalieinwirkung führte überraschenderweise

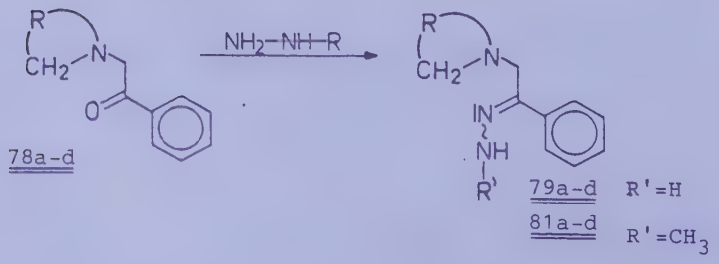
auch bei den Dihydrooxadiazinen zum Imidazol.



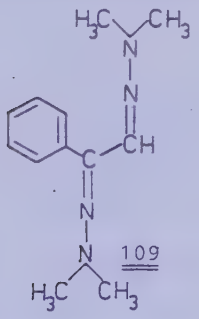

Da eine direkte Umlagerung eines Dihydrooxadiazins in ein Nitron nicht möglich ist, muß die Reaktion unter Ringöffnung verlaufen.

3) Für die Untersuchung des Nachbargruppeneffektes von α-Aminohydrazonen wurden verschiedene α-Aminoketone mit Hydrazin und N-Methylhydrazin zu den entsprechenden einheitlichen Hydrazonen umgesetzt.

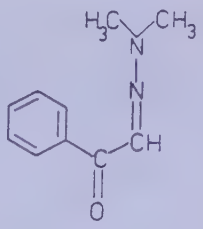


Bei der Umsetzung der α-Aminoketone mit N,N-Dimethylhydrazin erhält man überraschenderweise nicht die erwarteten N,N-Dimethylhydrazone.



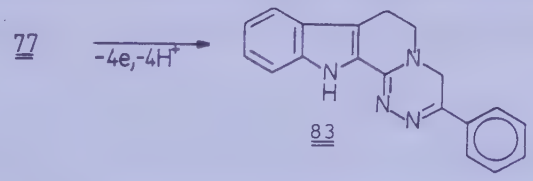
109



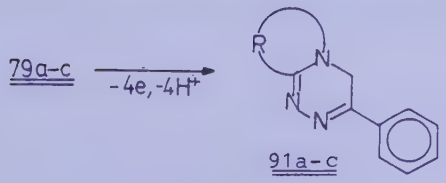
110

Mit überschüssigem N,N-Dimethylhydrazin ensteht unter Abspaltung der Aminkomponente das Osazon 109. Bei Verwendung äquimolarer Mengen N,N-Dimethylhydrazin resultiert neben dem Osazon 109 als Hauptprodukt das Phenylglyoxalmonohydrazon 110. Ein möglicher Reaktionsverlauf wird diskutiert.

4) Als Ergebnis der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 77 und 79a-c werden unter Entzug von 4 Elektronen die entsprechenden Dihydrotriazinverbindungen 83 und 91a-c erhalten.

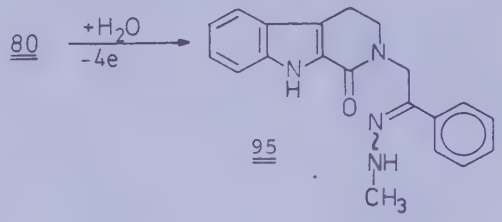



83

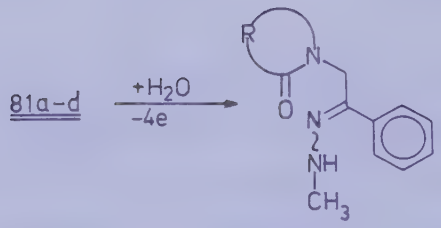



91a-c

Ausgehend von 80 bzw. 81a-d d.h. den N-Methylhydrazonverbindungen erhält man ebenfalls unter doppelter Dehydrierung und anschließender Hydrolyse die Lactame 95 und 97a-d.




95

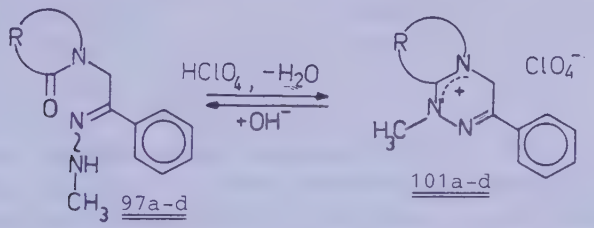



97a-d

Im Gegensatz zu den Oximen, bei denen in Abhängigkeit von der Konfiguration auch eine Reaktion über den Stickstoff unter Ausbildung eines Fünfringes d.h. eine Nitronbildung beobachtet wurde, war bei den Hydrazonen ausschließlich das endständige N-Atom als Nucleophil an der Reaktion beteiligt.

Aufgrund der Labilität der Lactam-Methylhydrazone, vor allem abgeleitet von den einfachen cyclischen Aminen, sollten diese mit Perchlorsäure in ihre Salze überführt werden.

Dabei kam es jedoch unter dehydratisierender Cyclisierung zur Bildung der N-Methyldihydrotriaziniumperchlorate 101a-d.




97a-d 101a-d

Mit Alkalihydroxid konnten in Umkehr der Bildung wieder die entsprechenden Lactam-N-Methylhydrazone erhalten werden.

Dem Leiter des Labors für Meß- und Trennmethoden der Bayer AG Wuppertal, Herrn Dr. Jürgen Kurz danke ich für die Aufnahme des 62,5 MHz $^{13}$C-NMR-Spektrum.

Herrn Prof. Dr. H. Kessler, Inst. für Organische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main, sowie Herrn Dr. G. Zimmermann danke ich für die Aufnahme eines 270 MHz $^{1}$H-NMR-Spektrums.

Allen technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazeutische Chemie danke ich herzlich für die Anfertigung der Spektren und Analysen.

## 11 EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben:

Schmelztemperaturen:
Linström-Apparatur, unkorrigiert in °C

IR-Spektren:
Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 177
Angaben in $\tilde{\nu}$ ($cm^{-1}$)

Massenspektren:
Finnigan 3500; Ionisierungsenergie 70eV
Angaben als m/z (rel. Int./%)

$^1$H-NMR-Spektren
60 MHz-Spektren: Hitachi/Perkin-Elmer R-24B
80 MHz-Spektren: Varian CFT 20
270 MHz-Spektren: Institut für Org. Chemie der J.W. Goethe-Universität Frankfurt/Main, Prof. Dr. H. Kessler.
Angaben der chemischen Verschiebung in ppm (δ-Skala) gegen TMS als inneren Standard

Elementaranalysen:
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf
Mikroanalytisches Laboratorium Ilse Beetz, Kronach

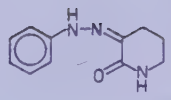
HPL-Chromatographie:
Hewlett-Packard 1084B

Säulenchromatographie:
Als Sorbens wird $Al_2O_3$ Fluka für die Chromatographie Typ 5016 A basisch pH 9,5, Aktivitätsstufe 1 nach Brockmann verwendet.

Verzeichnis der Abkürzungen

| | |
|---|---|
| arom. | Aromat, -isch |
| br. | breites Signal |
| d | Dublett |
| dd | Doppeldublett |
| DC | Dünnschichtchromatographie, -graphisch |
| EDTA | Ethylendiamintetraacetat |
| h | Stunde |
| L.M. | Lösungsmittel |
| m | Multiplett |
| $M^+$ | Molekülion |
| Ox. Äquiv. | Oxidationsäquivalente |
| q | Quadruplett |
| quint. | Quintett |
| R.T. | Raumtemperatur |
| s | Singulett |
| " " | Signal erscheint als... |
| SC | Säulenchromatographie, -graphisch |
| Schmp. | Schmelzpunkt |
| t | Triplett |
| Zers. | Zersetzung |

2,3-Dioxopiperidin-3-phenylhydrazon (1)



Darstellung: siehe Lit.[12]

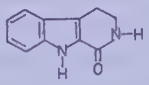
Ausbeute: 85%

Schmp.: 242° Zers. (Lit.[84]: 242-245° Zers.)

1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (2)

Darstellung nach Lit.[12] modifiziert: 15g des getrockneten Hydrazons 1 werden zu einer siedenden Mischung aus 110ml Eisessig und 6ml **konz.** $H_2SO_4$ gegeben. Nach 5 Min. wird die heiße Mischung in Eiswasser gegeben und nach 1h abgenutscht. Nach Umkristallisation aus Ethanol/$H_2O$ farblose Kristalle.

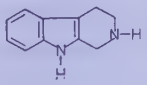
Ausbeute: 66%



Schmp.: 183° (Lit.[12]: 183-185)

1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin (3)

Darstellung nach Lit.[13] modifiziert: 4g von 2 werden in 80-100ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst zu einer Mischung von 2g $LiAlH_4$ in 30ml THF getropft (Eiskühlung). Sodann wird 2h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Überschuß $LiAlH_4$ mit Isopropanol und ges. NaCl-Lsg. zersetzt und $\frac{1}{2}$h gerührt. Nach dem Abnutschen wird aus Ethanol/$H_2O$ umkristallisiert. Farblose Kristalle.



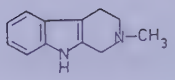
Ausbeute: 72%

Schmp.: 201° (Lit[12]: 200-202°)

---

[84] D. Shapiro u. R.A. Abramovitch, J. Am. Chem. Soc. 77, 6690 (1955)

2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (4)



Darstellung: 13g 3 (0,075 Mol) werden unter Kühlung mit 9,6g (0,19 Mol) Ameisensäure versetzt und anschließend 8,9g (0,0825 Mol) 37 prozentige Formaldehydlsg. zugesetzt. Die Mischung wird bis zur Beendigung der $CO_2$-Entwicklung auf dem siedenden Wasserbad erhitzt (2 Std.). Nach Zugabe von 3g konz. HCl wird der Überschuß an HCOOH und Formalin am Rotavapor entfernt. Der Rückstand wird in $H_2O$ gelöst, mit 25 prozentiger KOH das tert. Amin freigesetzt und mit $CH_2Cl_2$ ausgeschüttelt. Nach Abziehen des L.M. wird der Rückstand aus Ethanol/$H_2O$ umkristallisiert.

Ausbeute: 54%

Schmp.: 208-210°

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3140, 3080, 3060, 2980, 2940, 2910, 2850, 2800, 2750, 1660, 1625, 1595, 1500, 1450, 1435, 1420, 1400, 1370, 1360, 1335, 1310, 1280, 1250, 1235, 1200, 1180, 1170, 1145, 1130, 1115, 1090, 1060, 1040, 1010, 995, 970, 960, 950, 920, 905, 870, 860, 840, 800, 745, 735, 710, 635.

Massenspektrum: identisch mit Lit.[85].

$^1$H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 8,34 | 1H | s, br. | Ind-N-H |
| 7,51-7,40 | 1H | m | H-5 |
| 7,25-7,01 | 3H | m | H-6, H-7, H-8 |
| 3,35 | 2H | s | $H_2$-1 |
| 2,79 | 4H | "s" | $H_2$-3 und $H_2$-4 |
| 2,37 | 3H | s | N-$CH_3$ |

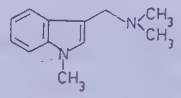
$C_{12}H_{14}N_2$ (186,2) Ber.: C 77,40 H 7,58 N 15,04
Gef.: C 77,15 H 7,64 N 14,92

---

[85] S. Agurell, B. Holmstedt, J.E. Lindgren u. R.E. Schulters Acta Chem. Scand. 23, 903 (1969)

3-(Dimethylaminoethyl)-1-methylindol (5)

Darstellung nach Lit.[15] modifiziert: 25g (0,18 Mol) 1-Methylindol werden mit 17,36g (0,18 Mol) N,N-Dimethylmethyleniminiumchlorid in 200 ml abs. Acetonitril 15 Min. bei R.T. gerührt. Dabei fällt das Hydrochlorid von 5 aus. Aus dem abgenutschten Salz läßt sich die Base mit 20 prozentiger NaOH freisetzen und mit Ethylacetat ausschütteln. Nach Entfernen des L.M. am Rotavapor erhält man ein hellgelbes Öl.



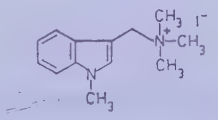
Ausbeute: 94,5%

Sdp.: 94° bei $2 \cdot 10^{-1}$ Torr (Lit.[16]: 94-97° bei $2 \cdot 10^{-1}$ Torr)

[(1-Methyl-3-indolyl)-methyl]-trimethylammoniumiodid (6)

Darstellung nach Lit.[16]: Zu einer Lsg. von 8.5g der Base 5 in 40ml abs. Ethanol wird in einer Portion 7,8g Methyliodid unter Eiskühlung zugesetzt. Die Mischung wird ca. 1h bei R.T. stehen gelassen, während dieser Zeit kristallisiert das Produkt aus. Nach dem Abnutschen kristallisiert man aus Ethanol um.

Ausbeute: 96% (Lit. 96-98%)

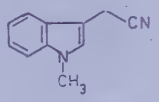


Schmp.: 195° (Lit. 195°)

2-(1-Methyl-3-indolyl)-acetonitril (7)

Darstellung nach Lit.[16]: Zu einer Lsg. von 10g NaCN in100ml $H_2O$ fügt man 16,5g des Methoiodids 6 (0,097Mol) und kocht unter Rückfluß $2\frac{1}{4}$h. Das abgeschiedene Öl wird nach dem Abkühlen mit Ether extrahiert. Die etherische Lsg. wird noch dreimal mit $H_2O$ gegengeschüttelt und dann über $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach dem Abziehen

des Ethers wird der Rückstand im Vakuum destilliert. Eine kleine Fraktion, welche sich im Kühler verfestigt wird bei 96-122°C ($1{,}5 \cdot 10^{-1}$ Torr) erhalten. Die Hauptfraktion geht bei 123-131°C und $1{,}5 \cdot 10^{-1}$ Torr über.




Ausbeute: 5g (30%) (Lit.[16]: 5.2-5.4g)

Schmp.: 56-57° (Ether/Petrolether) (Lit.[16]: 58-59°)

IR-Spektrum (KBr): 3080, 2940, 2240, 1610, 1550, 1480, 1420, 1410, 1380, 1355, 1340, 1260, 1215, 1185, 1160, 1130, 1060, 1010, 810, 760.

Massenspektrum (40°): 170($M^+$, 80), 169(100), 144(38), 128(11), 115(11), 100(12), 85(10), 77(15), 63(10), 51(13)

$^1$H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz): 8,7-8,5 (m, 1 arom. H, H-4) 7,4-7,15 (m, 3 arom. H, H-5, H-6 u. H-7), 7,07 (s, 1 H, H-2) 3,8 (s, 2 H,-C$\underline{H}_2$-CN), 3,78 (s, 3 H, N-C$\underline{H}_3$).

2-(1-Methylindol-3-yl)-ethyl-ammoniumchlorid (8·HCl)

Darstellung nach Lit.[17], modifiziert: Zu einer Suspension von 0,015 Mol $LiAlH_4$ (0,57g) in 30ml Ether, werden unter Eiskühlung 0,015 Mol des Nitrils 7 (2,5g), gelöst in 20ml Ether, tropfenweise und unter Rühren zugegeben. Nach $2\frac{1}{2}$h unter Rückfluß wird mit Eiswasser und 25 prozentiger HCl vorsichtig der $LiAlH_4$-Überschuß zersetzt. Dann wird 0,015 Mol Seignette-Salz zugegeben und mit 25 prozentiger NaOH alkalisiert. Die sich ab-

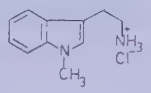
scheidende Etherschicht wurde abgenommen und die wässrige Phase noch fünfmal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden über $Na_2SO_4$ getrocknet, das L.M. abgezogen und der Rückstand destilliert.

Ausbeute: 47% (nach Destillation)

Sdp.: 112° b. $2{,}5 \cdot 10^{-1}$ Torr (Lit.[16]: 108-110° b. $10^{-1}$ Torr)

Die Base wurde zur weiteren Charakterisierung in das HCl-Salz überführt.

Schmp.: 199-200° (Lit.[16]:199-201°)



IR-Spektrum (KBr): 3040-2900 br., 2660, 2590, 2480, 2040, 1625, 1600, 1550, 1520, 1485, 1475, 1430, 1410, 1370, 1330, 1240, 1220, 1165, 1130, 1030, 1010, 970, 950, 810, 760, 755,735.

Massenspektrum (200°): 174 ($M^+$,19), 145(42), 144(100), 128(6), 115(6), 102(6), 77(11).

$^1$H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 8,4 | 3H | s, br. | $-N\underline{H}_3^+$ |
| 7,8-7,0 | 5H | m, br. | 4 arom. H u. H-2 |
| 3,75 | 3H | s | Ind-N-$C\underline{H}_3$ |
| 3,1 | 4H | "s",br. | $-CH_2-CH_2-$ |

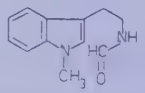
$C_{11}H_{14}N_2 \cdot HCl$ (210,4) Ber.: C 62,79 H 7,13 N 13,31
Gef.: C 62,67 H 7,30 N 13,04

N-(2-(1-Methyl-3-indolyl)-ethyl)-formamid (9)

Darstellung nach Lit.[7]: 3g 8 werden im Bombenrohr mit frisch destilliertem Ethylformiat (25ml) 2h auf 100°C erhitzt. Die Lösung wird anschließend in Ether aufgenommen und mit verd. HCl und $H_2O$ gewaschen. Nach dem Trocknen des Ethers über $Na_2SO_4$ wird das L.M. am Rotavapor abgezogen und der Rückstand bei $5 \cdot 10^{-3}$Torr und 165-170°C destilliert. Man erhält ein farbloses, viskoses Öl.

Ausbeute: 2,8g (80%)

Sdp.: 165-167° b. $5 \cdot 10^{-3}$Torr (Lit.[7]:identisch)



IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3440, 3000, 2940, 2880, 1690 br., 1615, 1500, 1480, 1470, 1390, 1380, 1325, 1250-1200 br., 1160, 1130, 1070, 1015, 950.

Massenspektrum (140°): 202($M^+$, 10), 157(26), 144(100), 102(8) 82(16), 77(12)

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 60 MHz):

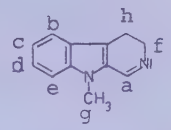
| | | | |
|---|---|---|---|
| 8,2-8,0 | 2H | s, br. | -NH-CHO NH austauschbar |
| 7,7-7,0 | 5H | m, br. | 4 arom. H u. H-2 |
| 3,75 | 3H | s | Ind-N-$CH_3$ |
| 3,45-3,2 | 2H | m | R-NH-$CH_2$- |
| 3,0-2,7 | 2H | m | -$CH_2$-$CH_2$-N |

9-Methyl-3,4-dihydro-ß-carbolin (10)

Darstellung nach Lit.[18]: 10g Polyphosphorsäureester (PPE)[19] wird zu einer Lösung von 2g (9,9 mMol) 9 in 50ml abs. $CHCl_3$ gegeben und 1h unter Rückfluß gekocht. Dann gibt man unter Eiskühlung kaltes $H_2O$ zu und rührt weitere 2h. Anschließend wird das $CHCl_3$ abgezogen und der Rückstand mit Ethylacetat extrahiert, um die nicht basischen Bestandteile zu entfernen. Jetzt alkalisiert man mit 10 prozentiger NaOH und schüttelt mit Ether aus. Die Extrakte werden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und mit $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach Abziehen des Ethers wird der Rückstand mit Methanol gewaschen und man erhält ein weißes Pulver.

Ausbeute: 1g (54%)

Schmp.: 156-157° (Lit.[18]: 120-130°)




IR-Spektrum (KBr): 3025, 2960, 2920, 2880, 2840, 1615, 1470, 1420, 1385, 1370, 1345, 1310, 1300, 1235, 1190, 1140, 1110, 1040, 1030, 960, 780, 740.

Massenspektrum (170°): 185($M^+$+1,15), 184($M^+$,100), 183(70), 169(11), 168(26), 157(24), 156(20), 142(14), 128(14), 115(18), 77(6) 63(11).

$^1$H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

a: 8,49 t, $A_2X$-System m. f, $|J_{af}|$ = 2,1 Hz

b: 7,64-7,44 dd

c, d, e: 7,33-7,02 m

f: 4,04-3,77 m

g: 3,82 s

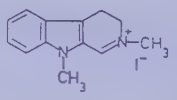
h: 2,87 "t", AA'XX' m. f, nach 1. Ordnung, $|J_{hf}| \approx$ 8,0 Hz

$C_{12}H_{12}N_2$ (184,1) Ber.: C 78,29 H 6,52 N 15,22
Gef.: C 78,01 H 6,76 N 15,13

9-Methyl-3,4-dihydro-ß-carbolin-2-methoiodid (11)

Darstellung nach Lit.[7]: 0,5g 10 werden in 75ml trockenem Benzol gelöst, dann 2ml Methyliodid zugesetzt und die Lsg. 24h bei 37° gehalten. Man erhält ein gelbes Pulver. Nach Umkristallisieren aus $H_2O$ ergibt die Substanz gelbe Nadeln.

Ausbeute: 0,64g (72%) (Lit.[7]: 70%)



Schmp.: 220° (Lit.[7]: 228°)

IR-Spektrum (KBr): 3450 br.($H_2O$), 3020, 3010, 2990, 2940, 1655, 1550, 1500, 1470, 1430, 1390, 1370, 1340, 1245, 1225, 1170, 1140, 1105, 1030, 1020, 1000, 960, 910, 860, 790, 750.

Massenspektrum (220°): 200($M^+$,41), 182(22), 157(100), 142(16) 128(22), 127(22), 115(14), 42(55).

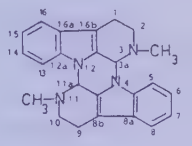
$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz)

| | | | |
|---|---|---|---|
| 9,38 | 1H | s, br. | H-1 |
| 7,87-7,12 | 4H | m | arom. H |
| 4,23-3,94 | 2H | m (t) | $H_2$-3 |
| 3,91 | 3H | s | Ind-N-$CH_3$ |
| 3,71 | 3H | s | $\overset{+}{N}$-$CH_3$ |
| 3,45-3,20 | 2H | m (t) | $H_2$-4 überlagert |

$C_{13}H_{15}N_2^+$ $I^-$ (326,0) Ber.: C 47,89 H 4,60 N 8,59
Gef.: C 47,70 H 4,59 N 8,57

3,11-Dimethyl-1,2,3,3a,9,10,11,11a-octahydro-pyrazino-{1,2,3-2',3'-a:4,5,6-2",3"-a'}di-(pyrido{3',4'-b:3",4"-b'}indol) (23)

Darstellung nach Lit.[20], modifiziert: 2g ≙ (10,7 Mol) in 40ml Ethanol gelöst, werden zu einer auf dem siedenden Wasserbad bereiteten Lösung von 2,43g gelbem HgO (11,23 Mol) und 4,2g des Dinatriumsalzes der Ethylendiamintetraessigsäure ($Na_2EDTA \cdot 2H_2O$) in 40ml $H_2O$ gegeben. Unter $N_2$-Begasung wird der Ansatz 1h auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das entstandene Hg° abfiltriert, gewaschen und nach dem Lösen in konz. $HNO_3$ rhodanometrisch bestimmt. Das Filtrat wird mit 20 prozentiger NaOH bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über $Na_2SO_4$ wird das $CHCl_3$ abgezogen und der pulvrige Rückstand mit Methanol gewaschen. Umkristallisation aus $CHCl_3$ ergibt eine weiße feinkristalline Verbindung.



Ausbeute: 1,15g (59%)

Abgeschiedene Hg-Menge: für 2 Ox. Äquiv.
Ber.: 2,14g Hg ≙ 214ml 0,1 N $NH_4SCN$
Gef.: 1,28g Hg ≙ 128ml 0,1 N $NH_4SCN$ ≙ 60%

Schmp.: 179-180° (Lit.[7]:184-185°)

$^1$H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz): siehe Abb. 1 Seite 17

| | | | |
|---|---|---|---|
| 8,08-7,96 | 2H | m | H-8, H-16 |
| 7,62-7,37 | 2H | m | H-5, H-13 |
| 7,31- 7,12 | 4H | m | H-6, H-7, H-14, H-15 |
| 5,86 | 2H | "t" | H-3a, H-11a |
| 3,66-3,43 | 4H | m | $H_2$-2, $H_2$-10 |
| 3,32-2,41 | 4H | m | $H_2$-1, $H_2$-9 |
| 2,33 | 6H | s | 2× =N-$CH_3$ |

Nach Zugabe von 2 Tropfen $CF_3COOD$ erhält man das Spektrum des Iminiumsalzes.

IR-Spektrum (KBr): 3060, 2980, 2950, 2880, 2840, 1640, 1600, 1450, 1430, 1410, 1350, 1340, 1310, 1295, 1280, 1230, 1200, 1190, 1170, 1155, 1145, 1135, 1120, 1080, 1035, 1020, 1010, 970, 930, 920, 855, 840, 800, 750, 740, 660, 635, 615.

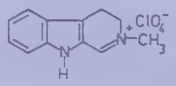
Massenspektrum (220°): 368($M^+$,0,5), 282(2), 200(5), 187(5), 186(28), 185(28), 184(12), 183(21), 182(40), 144(23), 143(100), 139(9), 115(12), 42(43).

$C_{24}H_{24}N_4 \times \frac{1}{2}H_2O$ (377,5) Ber.: C 76,36 H 6,41 N 14,84
Gef.: C 76,52 H 6,64 N 14,82

2-Methyl-3,4-dihydro-ß-carboliniumperchlorat (20)

Darstellung: 200mg von 23 werden in abs. Ethanol gelöst und bis zur sauren Reaktion mit $HClO_4$ versetzt. Nach dem Anfällen mit Ether fällt 20 in Form feiner gelber Nadeln aus. Umkristallisiert wird aus Ethanol.

Ausbeute: 130mg (84%)




Schmp.: 211-212°

IR-Spektrum (KBr): 3300 br.,3035, 2940, 1655, 1570, 1555, 1500, 1450, 1400, 1385, 1350, 1330, 1250, 1210, 1190, 1100 br., 1020, 960, 950, 930, 925, 870, 770, 755, 670, 625.

Massenspektrum (250°): 186($M^+$+1,18), 185($M^+$,6), 168(15), 143(100), 115(15), 77(6), 57(15), 42(15), 36(28).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 12,21 | 1H | s | Ind-N-H austauschbar |
| 9,01 | 1H | s | H-1 |
| 7,89-7,09 | 4H | m | 4 arom. H |
| 4,08 | 2H | m(t) | $H_2$-3 AA'XX'-System m. $H_2$-4 nach 1. Ordnung, $\lvert J_{3,4} \rvert \approx 9$ Hz |
| 3,70 | 3H | s | $=\overset{+}{N}-CH_3$ |
| 3,33 | 2H | m(t) | $H_2$-4 |

$C_{12}H_{13}N_2\rceil^+ ClO_4^-$ (284,7) Ber.: C 50,63 H 4,60 N 9,84
Gef.: C 50,47 H 4,51 N 9,66

1,1'-Oxybis-(2,9-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin) (25)

Darstellung nach Lit.[7], modifiziert: 0,5g des Methoiodids 11 werden in einer kleinen Menge $H_2O$ gelöst. Durch Zugabe von 20 prozentiger NaOH und Ausschütteln mit Ether, erhält man nach Trocknen und Entfernen des Ethers, eine hochviskose, ölige Substanz. Mit abs. Ether verfestigt sich das Öl im Kühlschrank und man erhält eine weiße kristalline Substanz.

Ausbeute: 0,265g (80%)

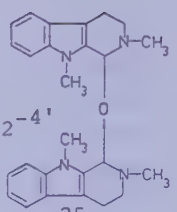
Schmp.: 127°

IR-Spektrum (KBr): 3060, 2940, 2840, 1580, 1470, 1450, 1380, 1365, 1340, 1325, 1290, 1215, 1200, 1185, 1150, 1130, 1120, 1040, 1020, 990, 970, 940, 890, 750,740.

Massenspektrum (180°): 414,5( $M^+$,fehlt), 216($M^+$ 24, 20), 200(20) 199(100), 198(40), 197(98), 182(40), 173(70), 158(52), 157(60), 144(40), 143(40), 128(24), 115(50), 77(20), 44(80).

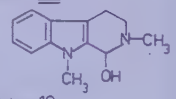
$^1$H-NMR-Spektrum ($C_6D_6$ abs., 80 MHz): siehe Abb. 4, Seite 20

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,89-7,18 | 8H | m | 8 arom. H |
| 5,64 | 2H | s | H-1 u. H-1' |
| 3,54 | 6H | s | 2×Ind-N-$CH_3$ |
| 3,49-2,55 | 8H | m | $H_2$-3, $H_2$-4, $H_2$-3', $H_2$-4' |
| 2,50 | 6H | s | 2× >N-$CH_3$ |



25

Nach Zusatz von $D_2O$ tritt sofortige Hydrolyse des dimeren Ethers ein. Für die beiden Methylgruppen erhält man nun jeweils zwei Signale, da neben 25 jetzt auch die monomere Pseudobase 24 vorliegt.



24

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz): siehe Abb. 2, Seite 19

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,49-6,87 | 4H | m | 4 arom.H |
| 5,44 | 1H | d | -OH , AB-System m. H-1, $\lvert J_{AB} \rvert$=7,5 Hz |
| 5,14 | 1H | d | H-1 |
| 3,70 | 0,15H | s | Ind-N-$CH_3$ des dimeren Ethers, ca.5% |
| 3,68 | 2,85H | s | Ind-N-$CH_3$ der Pseudobase 24 , ca.95% |
| 3,06-2,5 | 4H | m | -$CH_2$-$CH_2$ |
| 2,45 | 3H | s | >N-$CH_3$ |

Nach $D_2O$-Zusatz tauscht das OH-Proton der Pseudobase 24 sofort aus, dadurch vereinfacht sich das Dublett des H-1 aus dem AB-System nun zu einem Singulett. Außerdem verschwindet der geringe Rest des dimeren Ethers, wie das Fehlen des Signals bei 6,68 ppm beweist. (siehe Abb. 2)

$C_{26}H_{30}N_4O$ (414,5) Ber.: C 75,34 H 7,29 N 13,51
Gef.: C 75,21 H 7,29 N 13,40

Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung der Carbinolaminderivate mit Hydroxylaminhydrochlorid nach Lit.[7],(modifiziert).

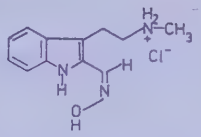
0,5g des Carbinolaminderivats werden mit der 2 fachen äquimolaren Menge Hydroxylaminhydrochlorid in Methanol 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Methanol abdestilliert. Der ölige Rückstand verfestigt sich nach Zusatz von abs. Ether und wird aus Ethanol umkristallisiert.

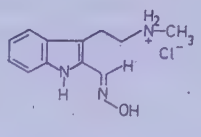
2-(2-Hydroxyiminomethyl-indol-3-yl)-N-methyl-ethyl-ammoniumchlorid (30·HCl)

Darstellung aus 23 nach der allg. Vorschrift. Farblose Kristalle aus Ethanol.

Ausbeute: 90%

Schmp.: 214°





IR-Spektrum (KBr): 3400, 3000, 2800, 2440, 1635, 1610, 1590, 1490, 1465, 1450, 1440, 1365, 1340, 1320, 1290, 1255, 1240, 1220, 1210, 1140, 1130, 1100, 1060, 1035, 1010, 970, 940, 920, 885, 850, 790, 755.

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz): siehe Abb. 5, Seite 25

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11,90 | 0,1H | s | -OH d. Z-Isomeren(10%) austauschb. |
| 11,33 | 0,9H | s | -OH d. E-Isomeren(90%) " |
| 11,21 | 1H | s | Ind-N-H |
| 9,05 | 2H | s,br. | $-\overset{+}{N}H_2$-R austauschbar |
| 8,33 | 0,9H | s | -CH=N- des E-Isomeren (90%) |
| 7,75 | 0,1H | s | -CH=N- des Z-Isomeren (10%) |
| 7,71-6,90 | 4H | m | 4 arom. H |
| 3,57-2,69 | 4H | m, br. | $-CH_2-CH_2-$ |
| 2,50 | 3H | s | $-\overset{+}{N}H_2-CH_3$ |

Die Messung wurde nach 1-,2- u. 3 tägigem Stehen der Lösung wiederholt. Hierbei konnte festgestellt werden, daß sich nach 2 Tagen das Gleichgewicht zwischen E-und Z-Isomeren bei einem Verhältnis E:Z=80:20 einstellte und sich nicht mehr veränderte. Nach 3 Tagen begann die Zersetzung der Substanz.

$C_{12}H_{16}N_3\overline{O}^{+}Cl^{-}$ (253,7) Ber.: C 56,81 H 6,36 N 16,56
Gef.: C 56,45 H 6,55 N 16,31

3-(2-Methylaminoethyl)-indol-2-carbaldehydoxim (30)

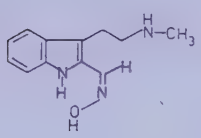
Darstellung: Das Hydrochlorid 30·HCl wurde in Wasser/Ethanol gelöst und mit 5 proz. $Na_2CO_3$-Lsg. alkalisiert. Nach dem Ausschütteln mit Ether wird über $Na_2SO_4$ getrocknet und das L.M. anschließend abdestilliert. Der Rückstand wird aus MeOH umkristallisiert. Weiße Kristalle.

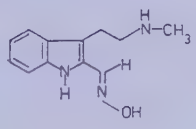
Schmp.: 173°

IR-Spektrum (KBr): 3440, 3300, 3060, 2990, 2940, 2900, 2840, 2800, 1640, 1610, 1550, 1500, 1475, 1440, 1430, 1335, 1310, 1295, 1285, 1245, 1205, 1150, 1130, 1110, 1100, 1060, 980, 950, 930, 920, 890, 880, 855, 810, 790, 765, 750, 705, 700, 685.

Massenspektrum (190°): 217($M^+$, 4), 200(3), 186(3), 174(41) 158(14), 157(100), 156(14), 144(8), 131(15), 130(18), 129(159), 116(10), 101(15), 90(6), 78(13), 77(9), 76(9), 75(4), 63(8), 51(9).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz): siehe Abb. 6, Seite 28





| | | | |
|---|---|---|---|
| 10,98 | 2H | s, br. | Ind-N-H u.=N-OH austauschb. |
| 8,23 | o,25H | s | -CH=N- des E-Isomeren (25%) |
| 7,64 | 0,75H | s | -CH=N- des Z-Isomeren (75%) |
| 7,61-6,88 | 4H | m | 4 arom. H |
| 3,45-2,66 | 5H | m, br. | R-NH-$CH_2$-$CH_2$-, 1H austauschbar |
| 2,28 | 3H | s | -NH-$CH_3$ |

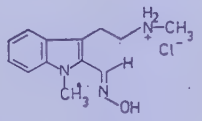
Nach 120h hat sich das Gleichgewicht zwischen den beiden Isomeren bei E:Z=60:40 eingependelt.

$C_{12}H_{15}N_3O$ (217,3) Ber.: C 66,33 H 6,93 N 19,34
Gef.: C 66,41 H 6,92 N 19,26

2-(2-Hydroxyiminomethyl-1-methylindol-3-yl)-N-methyl-ethyl-ammoniumchlorid (31·HCl)

Darstellung aus 25 nach der allg. Vorschrift. Weiße Kristalle aus Ethanol.

Ausbeute: 61%



Schmp.: 204-205°

IR-Spektrum (KBr): 3340, 2980, 2810, 2740, 2430, 1640, 1580, 1470, 1375, 1365, 1280, 1250, 1200, 1155, 1030, 1020, 960, 930, 925, 860, 775, 770, 755.

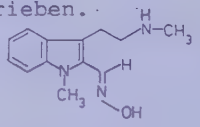
$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz): Reines E-Isomer

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11,49 | 1H | s | -OH, austauschbar |
| 9,08 | 2H | s, br. | $-\overset{+}{N}H_2-R$, austauschbar |
| 8,45 | 1H | s | -CH=N- |
| 7,78-7,06 | 4H | m | 4 arom. H |
| 3,90 | 3H | s | Ind-N-$CH_3$ |
| 3,32-2,92 | 4H | m | $-\overset{+}{N}H_2CH_2-$ |
| 2,55 | 3H | s | $-NH_2-CH_3$ |

$C_{13}H_{18}N_3O^+$ $Cl^-$ (267,7) Ber.: C 58,31 H 6,78 N 15,69
Gef.: C 58,27 H 6,97 N 15,61

3-(2-Methylaminoethyl)-1-methylindol-2-carbaldehydoxim (31)

Darstellung aus 31·HCl wie bei 30 beschrieben.



Schmp.: 154-155°

IR-Spektrum (KBr): 3280, 3060, 2940 br., 2860, 1630, 1600, 1550, 1500, 1470, 1420, 1375, 1345, 1310, 1260, 1210, 1160, 1140, 1100, 1040, 1010, 960, 940, 930, 915, 830, 770, 760, 740, 695.

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz): Reines E-Isomer

| | | | |
|---|---|---|---|
| 12-9 | 1H | - | =N-OH, nur aufgrund der Integration zu erkennen. austauschbar |
| 8,32 | 1H | s | -CH=N- |
| 7,65-6,90 | 4H | m | 4 arom. H |
| 3,82 | 3H | s | Ind-N-$CH_3$ |
| 3,0-2,45 | 5H | m | $-CH_2-CH_2-$ u. -NH-R , 1H austauschbar |
| 2,25 | 3H | s | $-NH-CH_3$ |

Nach 48h Stehen der Lösung keine Veränderung des Spektrums.

Massenspektrum (180°): 232($M^+$+1,29), 214(10), 201(9), 198(13), 197(13), 188(86), 171(100), 144(11), 143(11), 128(8), 115(8), 77(5).

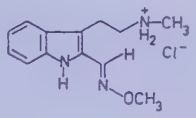
$C_{13}H_{17}N_3O$ (231,3) Ber.: C 67,51 H 7,41 N 18,17
Gef.: C 67,55 H 7,48 N 18,07

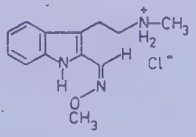
2-(2-Methoxyiminomethyl-indol-3-yl)-N-methyl-ethyl-ammoniumchlorid (32·HCl)

Darstellung aus 23 nach der allg. Vorschrift unter Verwendung von O-Methylhydroxylaminhydrochlorid. Weiße Kristalle aus Ethanol/Ether.

Ausbeute: 52%

Schmp.: 185-186°





IR-Spektrum (KBr): 3440, 2950 br., 2780 br., 2450, 1600, 1460, 1450, 1350, 1325, 1240, 1220, 1140, 1060, 1010, 930, 920, 875, 765, 745.

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11,29 | 0,9H | s, br. | Ind-N-H d. E-Isomeren (90%) |
| 11,10 | 0,1H | s, br. | Ind-N-H d. Z-Isomeren (10%) |
| 9,12 | 2H | s, br. | $-\overset{+}{N}H_2-R$ |
| 8,43 | 0,9H | s, br. | -CH=N- d. E-Isomeren (90%) |
| 7,79 | 0,1H | s | -CH=N- d. Z-Isomeren (10%) |
| 7,72-6,93 | 4H | m | 4 arom. H |
| 4,01 | 0,3H | s | $=N-OCH_3$ d. E-Isomeren (10%) |
| 3,95 | 2,7H | s | $=N-OCH_3$ d. Z-Isomeren (90%) |
| 3,36-2,92 | 4H | m, br. | $-CH_2-\overset{+}{N}H_2-CH_2-$ |
| 2,55 | 3H | s | $-NH_2-CH_3$, von DMSO-$d_6$ überlagert |

Die Signale bei 11,29, 11,10 u. 9,12 tauschen nach $D_2O$-Zusatz aus.

$C_{13}H_{18}N_3O^+$ $Cl^-$ (267,7) Ber.: C 58,33 H 6,77 N 15,69
Gef.: C 58,18 H 6,68 N 15 57

3-(2-Methylaminoethyl)-indol-2-carbaldehyd-O-methyloxim (32)

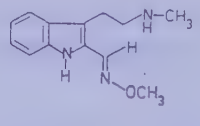
Darstellung aus 32·HCl, das in $CHCl_3$ suspendiert wird, durch Einleiten von $NH_3$ (ca. 10 Min.). Nach abfiltrieren des $NH_4Cl$ über Filtercel wird das $CHCl_3$ abgezogen und man erhält eine weiße kristalline Substanz.

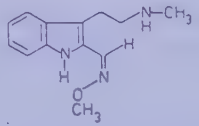
Schmp.: 125°

IR-Spektrum (KBr): 3300, 3080, 2940, 2840, 2800, 1600, 1500, 1475, 1440, 1340, 1330, 1320, 1310, 1270, 1245, 1220, 1210, 1185, 1155, 1130, 1110, 1100, 1065, 1050, 1010, 1000, 960, 930, 910, 870, 840, 810, 800, 765, 750, 745, 695, 665,620.

Massenspektrum (80°): 231($M^+$,3), 200(2), 188(25), 157(100), 130(10), 129(12), 128(7), 102(5), 77(6).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):





| | | | |
|---|---|---|---|
| 11,08 | 0,9H | s, br. | Ind-N-H d. E-Isomeren (90%) |
| 10,96 | 0,1H | s, br. | Ind-N-H d. Z-Isomeren (10%) |
| 8,32 | 0,9H | s | -CH=N- d. E-Isomeren (90%) |
| 7,67 | 0,1H | s | -CH=N- d. Z-Isomeren (10%) |
| 7,60-6,86 | 4H | m | 4 arom. H |
| 3,99 | 0,3H | s | =N-OCH$_3$ d. Z-Isomeren (10%) |
| 3,92 | 2,7H | s | =N-OCH$_3$ d. E-Isomeren (90%) |
| 3,12-2,61 | 5H | m | -CH$_2$-CH$_2$- u. -NH-R, 1H austauschbar |
| 2,28 | 3H | s | -NH-CH$_3$ |

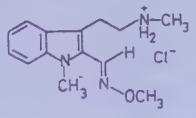
Nach $D_2O$ Zusatz erfolgt Austausch der Signale bei 11,08 u. 10,96 ppm. Im Bereich 3,12-2,61 ppm tauscht das Aminproton ebenfalls aus.
Die Lösung zeigte über einen Zeitraum von 20h im Spektrum keinerlei Veränderungen.

$C_{13}H_{17}N_3O$ (231,3) Ber.: C 67,51 H 7,41 N 18,17
Gef.: C 67,46 H 7,15 N 18,93

2-(2-Methoxyiminomethyl-1-methylindol-3-yl)-N-methyl-ethyl-ammoniumchlorid (33·HCl)

Darstellung aus 25 nach der allg. Vorschrift unter Verwendung von O-Methylhydroxylaminhydrochlorid. Weiße, filzige Kristalle aus Ethanol/Ether.

Ausbeute: 56%



Schmp.: 189-190°

IR-Spektrum (KBr): 2950 br., 2880 br., 2440, 1600, 1580, 1470, 1410, 1380, 1370, 1320, 1210, 1180, 1055, 1040, 1015, 930, 900, 830, 750, 740.

Massenspektrum (230°): 246($M^+$+1 d. Base, 7), 214(7), 202(33) 171(100), 143(12), 128(7), 115(7), 44(92).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz): Reines E-Isomer

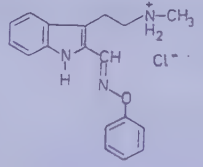
| | | | |
|---|---|---|---|
| 9,12 | 2H | s, br. | $-\overset{+}{N}\underline{H}_2-R$, austauschbar |
| 8,53 | 1H | s | $-C\underline{H}=N-$ |
| 7,79-6,99 | 4H | m | 4 arom. H |
| 3,98 | 3H | s | Ind-N-$C\underline{H}_3$ |
| 3,89 | 3H | s | $=N-OC\underline{H}_3$ |
| 3,4-2,75 | 4H | m, br. | $-C\underline{H}_2-C\underline{H}_2-$ |
| 2,55 | 3H | s | $-NH_2-C\underline{H}_3$ von DMSO-$d_6$ überlagert |

$C_{14}H_{20}N_3O^+$ $Cl^-$ (281,8) Ber.: C 59,67 H 7,15 N 14,91
Gef.: C 59,56 H 7,08 N 14,76

N-Methyl-2-(2-phenoxyiminomethyl-indol-3-yl)-ethyl-ammoniumchlorid (34·HCl)

Darstellung aus 23 nach der allg. Vorschrift unter Verwendung von O-Phenylhydroxylaminhydrochlorid. Weiße, filzige Kristalle aus Methanol/Ether.

Ausbeute: 56%



Schmp.: 105°

IR-Spektrum (KBr): 3300, 3060, 2960, 2860, 2750 br., 2440, 1610, 1590, 1490, 1460, 1330, 1260, 1220, 1165, 1140, 1120, 1080, 1025, 1000, 940, 890, 870, 760, 700.

Massenspektrum (200): 293,4($M^+$ d. Base fehlt), 200(38), 199(100), 182(35), 156(35), 155(35), 143(52), 129(29), 44(61).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz): Reines E-Isomer

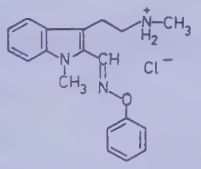
| | | | |
|---|---|---|---|
| 11,57 | 1H | s, br. | Ind-N-H austauschbar |
| 9,10 | 2H | s, br. | $-\overset{+}{N}H_2-R$, austauschbar |
| 8,88 | 1H | s | -CH=N- |
| 7,78-6,98 | 9H | m | 9 arom. H |
| 3,56 | 3H | s | $-\overset{+}{N}H_2-CH_3$ |
| 3,45-3,02 | 4H | m | $-CH_2-CH_2-$ |

$C_{18}H_{20}N_3O^+$ $Cl^-$ (329,8) Ber.: C 65,55 H 6,06 N 12,73
Gef.: C 65,41 H 6,19 N 12,58

N-Methyl-2-(phenoxyiminomethyl-1-methylindol-3-yl)-ethyl-ammoniumchlorid (35·HCl)

Darstellung aus 25 nach der allg. Vorschrift unter Verwendung von O-Phenylhydroxylaminhydrochlorid. Lange weiße Nadeln aus Methanol/Ether.

Ausbeute: 53%



Schmp.: 135°

IR-Spektrum (KBr): 2950 br., 2760 br., 2460, 1605, 1590, 1490, 1470, 1370, 1220, 1160, 1030, 950, 940, 925, 820, 740, 690.

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz): Reines E-Isomer

| | | | |
|---|---|---|---|
| 9,11 | 2H | s, br. | $-\overset{+}{N}H_2-R$, austauschbar |
| 8,99 | 1H | s | -CH=N- d. E-Isomeren |
| 7,87-7,07 | 9H | m | 9 arom. H |
| 4,03 | 3H | s | Ind-N-$CH_3$ |
| 3,46-3,07 | 4H | m | $-CH_2-\overset{+}{N}H_2-CH_2-$ |
| 2,57 | 3H | s | $-\overset{+}{N}H_2-CH_3$ |

$C_{19}H_{22}N_3O^+$ $Cl^-$ (343,8) Ber.: C 66,37 H 6,45 N 12,22
Gef.: C 66,09 H 6,41 N 12,14

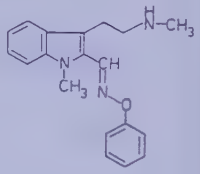
3-(2-Methylaminoethyl)-1-methylindol-2-carbaldehyd-O-phenyl-oxim (35)

Darstellung aus 35·HCl, das in $CHCl_3$ suspendiert wird, durch Einleiten von $NH_3$ (ca. 10 Min.). Nach Abfiltrieren des $NH_4Cl$ über Filtercel wird das $CHCl_3$ abgezogen und man erhält ein farbloses Öl.

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 2940 br., 2850, 2800, 1605, 1590, 1480 br., 1460, 1440, 1420, 1370, 1360, 1330, 1160, 1130, 1110, 1070, 1025, 1000, 935.

Massenspektrum (70°): 307($M^+$ fehlt), 213(6), 212(11), 169(7) 143(5), 128(4), 115(4), 109(4), 94(100), 66(35), 65(33)

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz): Reines E-Isomer

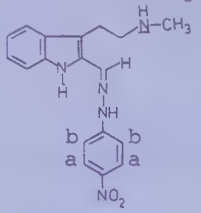


| | | | |
|---|---|---|---|
| 8,91 | 1H | s | -CH=N- d. |
| 7,72-6,97 | 9H | m | 9 aromat. H |
| 4,01 | 3H | s | Ind-N-$CH_3$ |
| 3,18-2,61 | 4H | m | -$CH_2$-$CH_2$- |
| 2,30 | 3H | s | -NH-$CH_3$ |

nach 24h Zersetzung der Substanz in Lösung

3-(2-Methylaminoethyl)-indol-2-carbaldehyd-(4-nitrophenyl)-hydrazon (36)

Darstellung: 100mg 23 werden mit 82mg 4-Nitrophenylhydrazin in Ethanol 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Der Ansatz färbt sich dabei tiefrot. Nach dem Einengen der ethanolischen Lösung setzt man bis zur beginnenden Trübung $H_2O$ zu. Man erhält dunkelrote Kristalle.



Ausbeute: 47%

Schmp.: 110-111°

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3300, 3050, 2940, 2860, 2800, 1610, 1600, 1500, 1480, 1320, 1300, 1275, 1180, 1160, 1110, 1100, 1000, 840, 750, 740, 695.

Massenspektrum (190°): 337,4($M^+$ fehlt), 290(13), 199(15), 182(100), 169(37), 167(19), 155(21), 143(14), 140(26) 108(19), 93(18), 91(19), 77(37), 44(25).

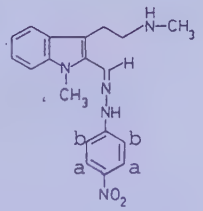
$^1$H-NMR-Spektrum (Pyridin-$d_5$, 80MHz): Abb. 7 , Seite 32

| | | | |
|---|---|---|---|
| 12,35 | 1H | s, br. | Ind-N-H austauschb. |
| 8,50 | 1H | s | -CH=N- |
| 8,15 | 2H | d | $-H_a$ } AA'BB' |
| 7,17 | 2H | d | $-H_b$ , $\lvert J_{ab} \rvert \approx 9,4$ Hz |
| 7,87-6,95 | 5H | m | 4 arom. H und =N-NH-Ph |
| | | | -NH-Ph austauschbar |
| 4,4o | 1H | s, br. | -NH-R und $H_2O$ |
| | | | gemitteltes Signal aus- |
| 3,26-2,79 | 4H | "dd" | $-CH_2-CH_2-$ tauschb. |
| 2,34 | 3H | s | $-N-CH_3$ |

$C_{18}H_{19}N_5O_2$ (337,4) Ber.: C 64,08 H 5,67 N 20,75
Gef.: C 63,83 H 5,63 N 20,49

3-(2-Methylaminoethyl)-1-methylindol-2-carbaldehyd-(4-nitrophenyl)-hydrazon (37)

Darstellung: aus 25 wie bei 36 beschrieben.



Ausbeute: 44%

Schmp.: 164-165°

IR-Spektrum (KBr): 3270, 3060, 2940 br., 1610, 1595, 1500, 1470, 1320, 1300, 1280, 1170, 1135, 1110, 1000, 930, 840, 750, 740, 690.

Massenspektrum (230°): 351($M^+$ fehlt), 200(29), 197(68), 182(29), 157(68), 153(35), 123(61), 93(58), 77(100), 51(87).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

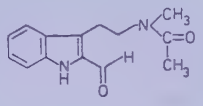
| | | | |
|---|---|---|---|
| 8,5-7,06 | 1H | - | =N-NH-Ph, austauschbar, überlagert |
| 8,34 | 1H | s | -CH=N- |
| 8,14 | 2H | d | $-H_a$ } AA'BB'; n. 1. Ordnung |
| 7,12 | 2H | d | $-H_b$ $\lvert J \rvert \simeq 9,3$Hz |
| 7,67-7,06 | 4H | m | 4 arom. H |
| 4,02 | 3H | s | Ind-N-$CH_3$ |
| 3,5-3,15 | 1H | s, br. | -NH-$CH_3$ austauschbar |
| 3,02-2,61 | 4H | m, "dd" | -$CH_2$-$CH_2$- |
| 2,50 | 3H | s | NH-$CH_3$ |

$C_{19}H_{21}N_5O_2$ (351,4) Ber.: C 64,94 H 6,02 N 19,93
Gef.: C 64,73 H 5,97 N 19,65

3-[2-(Acetyl-methylamino)-ethyl]-indol-2-carbaldehyd (47)

Darstellung: 500mg 15 (0,74 mMol) werden mit 20ml Acetylierungsgemisch (3Tl. Pyridin, 1Tl. Acetanhydrid) bis zur Lösung leicht erhitzt (ca. 5 Min.). Nach Zusatz von $H_2O$ wird am Rotavapor das überschüssige Acetylierungsgemisch abgezogen. Der ölige Rückstand verfestigt sich mit abs. Ether im Kühlschrank. Umkristallisiert aus $H_2O$ erhält man weiße Kristalle.

Ausbeute: 300mg ≙ 80%



Schmp.: 110°

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3180 br., 3060, 2990, 2940, 2840, 1660-1620 br., 1575, 1535, 1490, 1460, 1410, 1370, 1350, 1330, 1310, 1260, 1230, 1155, 1145, 1130, 1050, 1030, 1020, 890, 790, 750.

Massenspektrum (130°): 244($M^+$,5), 171(100), 159(30), 158(29), 143(70), 130(35), 115(13), 103(24), 86(50), 77(34)

$^1$H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz):

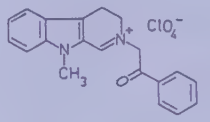
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 10,8 | 1H | s | | -Ind-N-H austauschbar |
| 10,05 | 1H | s | | -CH=O |
| 7,9-7,0 | 4H | m | | 4 arom. H |
| 3,9-3,1 | 4H | m | | $-CH_2-CH_2-$ |
| 2,99 | 1H | s | } | $-\underset{\displaystyle R}{\overset{}{N}}-CH_3$ (Rotamere) |
| 2,8 | 2H | s | | |
| 2,05 | 2H | s | } | $-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|\|}{C}}-CH_3$ (Rotamere) |
| 1,9 | 1H | s | | |

$C_{14}H_{16}N_2O$ (244,3) Ber.: C 68,83 H 6,60 N 11,47
Gef.: C 68,56 H 6,59 N 11,58

9-Methyl-2-phenacyl-3,4-dihydro-ß-carbolinium-perchlorat (53)

Darstellung: Zu einer Lösung von 3,96g (20 mMol) α-Bromacetophenon in 200ml Ether werden unter Rühren und Eiskühlung 3,68g (20 mMol) 10 in 180ml Ether und 20ml Ethanol zugetropft. Es wird 24h bei 35-40° gerührt, dann der gelbliche Niederschlag abgesaugt. Die nicht ganz einheitliche Substanz wird in Ethanol gelöst und mit 60 proz. Perchlorsäure in das Perchlorat überführt. Gelbe Nadeln aus Ethanol.

Ausbeute: 63%




Schmp.: 223-224°

IR-Spektrum (KBr): 3060, 2920, 2840, 1700, 1630, 1540, 1490, 1406, 1450, 1430, 1400, 1335, 1250, 1200, 1160, 1100 br., 1020, 1000, 900, 760, 690, 625.

Massenspektrum (230°): 304($M^+$+1 Base, 13), 303($M^+$ Base,3) 302(11), 289(3), 200(13), 199(100), 184(58), 170(16), 158(36), 105(23), 77(19),

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 60 MHz):

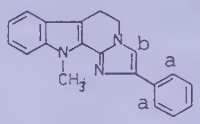
| | | | |
|---|---|---|---|
| 9,54 | 1H | s | -CH=N$^+$-R |
| 8,2-7,1 | 9H | m, br. | 9 arom. H |
| 5,85 | 2H | s | =N$^+$-$CH_2$-C=O |
| 3,95 | 3H | s | Ind-N-$CH_3$ |
| 3,6-3,0 | 4H | m | -$CH_2$-$CH_2$- |

$C_{20}H_{19}N_2O^+$ $ClO_4^-$ (402,8) Ber.: C 59,63 H 4,75 N 6,95
Gef.: C 59,40 H 4,85 N 6,93

11-Methyl-2-phenyl-5,6-dihydro-imidazo(1',2':1,2)pyrido(3,4-b) indol (54)

Darstellung: 400mg des Perchlorats 53 (1mMol) in 4ml 50 proz. Essigsäure, werden mit 200mg Natriumacetat und 200mg Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und 3h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird mit $H_2O$ verdünnt, mit konz. $NH_3$ alkalisiert und mehrmals mit $CH_2Cl_2$ extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des $CH_2Cl_2$ am Rotavapor wird aus Ethanol umkristallisiert und man erhält farblose, filzige Nadeln.

Ausbeute: 40% bezogen auf die Base




Schmp.: 170°

IR-Spektrum: 3140,3060, 3030, 2960, 1600, 1480, 1460, 1450, 1420, 1380, 1345, 1330, 1310, 1260, 1240, 1215, 1180, 1155, 1120, 1080, 1020, 950, 750, 730, 720, 700.

Massenspektrum (160°): 300($M^+$+1,22), 299($M^+$,100), 298(80), 283(14), 181(6), 91(5), 77(6).

$^1$H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,92-7,76 | 2H | m | $-H_a$ |
| 7,60-7,02 | 8H | m, br. | 7 arom. H u. $H_b$ |
| 4,29 | 3H | s | Ind-N-$CH_3$ |
| 4,35-4,15 | 2H | m, "t" | $-N-CH_2-$ } AA'BB'-System |
| 3,30-3,12 | 2H | m, "t" | $-CH_2-CH_2-N$ $\lvert J_{AB}\rvert \approx 7,3$ Hz |

$C_{20}H_{17}N_3$ (299,4) Ber.: C 80,24 H 5,72 N 14.04
Gef.: C 80,19 H 5,75 N 13,97

Darstellung von 54 analog Lit.[55,56]

1g des Iminiumketons 53 werden mit 1,75g $NH_4CH_3COO$ und 5ml Eisessig 2h zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wird anschließend mit Wasser verdünnt, mit $NH_3$ alkalisch gestellt und mehrmals mit $CH_2Cl_2$ extrahiert. Nach dem Trocknen über $Na_2SO_4$ wird das L.M. entfernt und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose filzige Nadeln.

Ausbeute: 20%

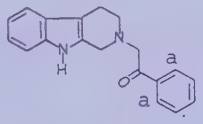
Schmp.: 170°

Spektrale Daten vollständig identisch mit denen des Produktes aus 53 und Hydroxylaminhydrochlorid in Essigsäure-Natriumacetat.

α-(1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin-2-yl)-acetophenon (55)

Darstellung analog Lit.[3,44] modifiziert: Zu einer Lösung von 3,44g 3 in 100ml Tetrahydrofuran (20 mMol) werden unter Kühlung und Rühren 2g (10 mMol) α-Bromacetophenon in 100ml THF getropft. Es beginnt die sofortige Abscheidung von Tetrahydro-ß-carbolin-HBr. Nach 1h Stehen unter gelegentlichem Umschütteln wird vom Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wird mit $H_2O$ gewaschen und über $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Ethers wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Farblose bis leicht gelbe Kristalle.

Ausbeute: 69%




Schmp.: 170°

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3330, 3050, 2900, 2840, 2800, 1690, 1600, 1625, 1580, 1490, 1475, 1455, 1450, 1390, 1330, 1220, 1170, 1130, 1110, 1010, 1000, 985, 960, 910, 755, 745, 690.

Massenspektrum (160°): 290($m^+$,19), 185(88), 170(44), 156(100), 143(33), 129(7), 128(7), 115(13), 105(13), 77(20).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 60 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 10,8 | 1H | s, br. | Ind-N-H austauschbar |
| 8,2-7,99 | 2H | m | $-H_a$ |
| 7,7-6,89 | 7H | m, br. | 7 arom. H |
| 4,12 | 2H | s | $\geq$N-C$H_2$-C=O |
| 3,8 | 2H | s | $H_2$-1 |
| 3,1-2,6 | 4H | m, br. | $H_2$-3 u. $H_2$-4 |

$C_{19}H_{18}N_2O$ (290,4) Ber.: C 78,59 H 6,25 N 9,65
Gef.: C 78,59 H 6,40 N 9,45

(Z)-α-(1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin-2-yl)-acetophenon-oxim (56)

Darstellung: 7g 55 werden in 150ml Ethanol gelöst und mit 4,9g Hydroxylaminhydrochlorid 3h unter Rückfluß erhitzt. Die gelbe Lösung wird stark eingeengt und mit Wasser verdünnt. Unter Eiskühlung wird mit 5 proz. $Na_2CO_3$-Lösung die Base freigesetzt und mit $CHCl_3$/Isopropanol ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über $Na_2SO_4$ wird am Rotavapor eingeengt. Das Rohprodukt, liegt wie das DC zeigt, als Isomerengemisch vor. Durch fraktioniertes Umkristallisieren aus $CHCl_3$ gelingt dann die Auftrennung der beiden Isomeren, das Z-Isomere fällt dabei aus der heißen $CHCl_3$-Lsg. als erstes aus.

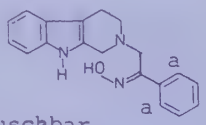
Ausbeute: 70% (Rohprodukt) ≙ 5g, die dann in 3g Z- u. 2g E-Isomere aufgetrennt werden.

Schmp.: 173°

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3260, 3060, 2900, 2840, 1620, 1590, 1490, 1450, 1400, 1330, 1315, 1240, 1165, 1115, 1100, 1070, 1010, 1000, 980, 960, 920, 800, 750, 740, 700, 670.

Massenspektrum (170°): 305($M^+$,18), 288(8), 185(36), 156(44), 143(100), 128(8), 115(13), 102(13), 77(10), 42(26).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):




| | | | |
|---|---|---|---|
| 11,48 | 1H | s | =N-O<u>H</u>, austauschbar |
| 10,67 | 1H | s | Ind-N<u>H</u> austauschbar |
| 7,86-7,69 | 2H | m | $-H_a$ |
| 7,41-6,87 | 7H | m | 7 arom. H |
| 3,90 | 2H | s | >N-C<u>$H_2$</u>-C=N- |
| 3,64 | 2H | s | <u>$H_2$</u>-1 |
| 2,81-2,57 | 4H | m, br. | <u>$H_2$</u>-3 und <u>$H_2$</u>-4 |

$C_{19}H_{19}N_3O$ (305,4) Ber.: C 74,73 H 6,27 N 13,76
Gef.: C 74,71 H 6,22 N 13,63

(E)-α-(1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin-2-yl)-acetophenon-oxim (57)

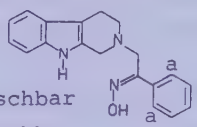
Darstellung: siehe Z-Isomeres. Weiße, filzige Kristalle.

Schmp.: 168-169°

IR-Spektrum (KBr): 3400 br., 3060, 2900 br., 2840 br., 1620, 1595, 1570, 1490, 1450, 1390, 1360, 1330, 1310, 1290, 1240, 1160, 1130, 1050, 1010, 960, 930, 900, 810, 770, 750, 700.

Massenspektrum (170°): 305($M^+$,2), 288(78), 169(100), 156(32), 143(78), 128(8), 115(17), 102(17), 77(16), 42(28).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):




| | | | |
|---|---|---|---|
| 10,97 | 1H | s | =N-O<u>H</u>, austauschbar |
| 10,66 | 1H | s | Ind-N<u>H</u> austauschbar |
| 7,69-7,5 | 2H | m | $-H_a$ |
| 7,43-6,81 | 7H | m | 7 arom. H |
| 3,60 | 4H | s, br. | $\underline{H}_2$-1 u. >N-C$\underline{H}_2$-C=N- |
| 2,8-2,54 | 4H | m, br. | $\underline{H}_2$-3 und $\underline{H}_2$-4 |

$C_{19}H_{19}N_3O$ (305,4) Ber.: C 74,73 H 6,27 N 13,76
Gef.: C 74,90 H 6,27 N 13,69

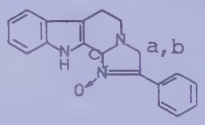
Allgemeine Vorschrift zur Dehydrierung der α-Aminoketonoxime

In Anlehnung an Möhrle und Engelsing[49] wird 1g Oxim in 40ml Ethanol gelöst und zu einer im Wasserbad auf 80-90°C erwärmten Lösung von 2,2 Oxidationsäquivalenten (0,78g) HgO und 1,35g $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$ gegeben. Dann wird 1h unter Einleiten von $N_2$ bei 80-90° gerührt. Es tritt sofort heftige Abscheidung von Hg° ein.

Da das Endprodukt schon während der Reaktion teilweise aus dem Ansatz ausfiel, wurde mit der Aufarbeitung direkt nach Beendigung der Reaktion begonnen.
Zuerst wird der Ansatz noch warm filtriert. Der Filterkuchen wird mit Wasser, Ethanol und $CHCl_3$ gewaschen, das bereits ausgefallene Endprodukt wird dadurch wieder in Lösung gebracht und mit dem Filtrat vereinigt. Der nunmehr reine Hg°-Rückstand wird nach dem Lösen in konz. $HNO_3$ rhodanometrisch bestimmt.
Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingeengt und mit 20proz. NaOH alkalisiert. Nach dem Ausschütteln mit $CHCl_3$ wird über $Na_2SO_4$ getrocknet und am Rotavapor das L.M. abgezogen. Der feste Rückstand wird umkristallisiert.

2-Phenyl-5,6-dihydro-3H-imidazo(1',2':1,2)pyrido(3,4-b)indol-1-oxid (59)

Darstellung: nach der allg. Vorschrift wird 1g von 57 dehydriert. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol weiße Kristalle.




Ausbeute: 50%

Abgeschiedene Hg-Menge: für 2 Ox. Äqiv.
Ber.: 0,722g Hg ≙ 72,2ml 0,1N $NH_4SCN$
Gef.: o,380g Hg ≙ 38,0ml 0,1N $NH_4SCN$ ≙ 53%

Schmp.: 209° Zers.

IR-Spektrum (KBr): 3400 br., 3300 br., 3060, 2900 br., 1580, 1560, 1490, 1450, 1400, 1380, 1330, 1310, 1290, 1250, 1230, 1200, 1190, 1170, 1140, 1125, 1110, 1070, 1040, 1010, 940, 920, 815, 790, 760, 745,690.

Massenspektrum (170°): 303($M^+$,5), 286(10), 184(100), 169(25) 156(35), 142(10), 128(12), 115(19), 103(32), 77(29), 42(11).

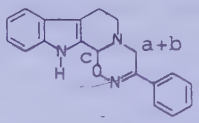
$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11,16 | 1H | s | Ind-N-H austauschbar |
| 8,41-8,17 | 2H | m | o-Protonen d. Phenylr. |
| 7,65-7,88 | 7H | m | arom. H |
| 5,95 | 1H | "s",br. | $H_c$ ,X-Teil eines ABX-System |
| 4,71-4,24 | 2H | m | $H_a$, $H_b$ AB-Teil des ABX-Systems $\lvert J_{ab}\rvert \simeq 15,7$ Hz, $\lvert J_{ac}\rvert \simeq 4$Hz $\lvert J_{bc}\rvert \simeq 2,5$Hz |
| 3,26-2,65 | 4H | m | $-CH_2-CH_2-$ |

$C_{19}H_{17}N_3O$ (303,4) Ber.: C 75,22 H 5,65 N 13,85
Gef.: C 75,21 H 5,72 N 13,81

3-Phenyl-6,7-dihydro-4H-indolo(2',3':3,4)pyrido(1,2-e)-1,2,5-oxadiazin (58)

Darstellung: nach der allg. Vorschrift wird 1g von 56 dehydriert. Nach dem Umkristallisieren aus Ethanol farblose Kristalle.




Ausbeute: 55%

Abgeschiedene Hg-Menge: für 2 Oxidationsäquivalente
Ber.: 0,722g ≙ 72,2ml 0,1N $NH_4SCN$
Gef.: 0,433g ≙ 43,3ml 0,1N $NH_4SCN$ ≙ 60%

Schmp.: 204° Zers.

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3060, 2900, 1590, 1490, 1450, 1440, 1400, 1370, 1330, 1310, 1290, 1170, 1140, 1125, 1080, 1055, 1020, 1010, 990, 890, 790, 760, 745, 700, 690.

Massenspektrum (170°): 303($M^+$,5), 286(9), 184(94), 169(50), 156(60), 143(21), 142(20), 141(9), 140(14), 130(21), 129(20), 128(18), 115(31), 103(100), 77(52).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz): Abb. 8 Seite 45

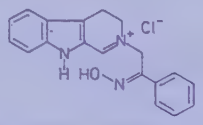
| | | | |
|---|---|---|---|
| 11,28 | 1H | s | Ind-N-H austauschbar |
| 7,83-6,90 | 9H | m | arom. H |
| 5,63 | 1H | s | $H_c$ |
| 4,35 | 1H | } q | $H_a$ u. $H_b$ , AB-System |
| 3,94 | 1H | | $\lvert J_{ab} \rvert$ =19Hz |
| 3,18-2,65 | 4H | m | $-CH_2-CH_2-$ |

$C_{19}H_{17}N_3O$ (303,4) Ber.: C 75,22 H 5,65 N 13,85
Gef.: C 75,36 H 5,69 N 13,71

Z-2-(2-Hydroximino-2-phenyl-ethyl)-3,4-dihydro-ß-carbolinium-chlorid (60)

Darstellung: 500mg des Dihydrooxadiazins 58 werden in abs. $CHCl_3$ gelöst. Beim Einleiten von HCl-Gas, fällt ein gelber Niederschlag aus. Nach dem Abfiltrieren und Umkristallisieren aus Ethanol erhält man gelbe filzige Kristalle.

Ausbeute: 74%




Schmp.: 208°Zers.

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3150, 1630, 1545, 1500, 1430, 1405, 1380, 1340, 1240, 1200, 1150, 1100, 1070, 1020, 990, 950, 870, 780, 750, 700.

Massenspektrum (130°): 303($M^+$,3), 286(6), 825(5), 284(4), 283(3), 184(65), 169(40), 156(35), 143(20), 103(100), 77(43), 76(45).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz): Abb. 9, Seite 46

| | | | |
|---|---|---|---|
| 12,68 | 1H | s | Ind-N-H, austauschbar |
| 12,49 | 1H | s | =N-OH, austauschbar |
| 9,35 | 1H | s | H-1 |
| 7,87-7,06 | 9H | m | arom. H |
| 5,43 | 2H | s | $=\overset{\downarrow}{N}^+-CH_2-C-Ph$ |
| 4,05-3,83 | 2H | "t" | $-CH_2-CH_2-N^+$ |
| 3,26-3,03 | 2H | "t" | $-CH_2-CH_2-N^+$ |

$C_{19}H_{18}N_3O^+Cl^-$ x 1/2 $H_2O$ (348,8)

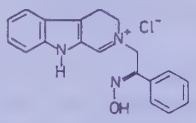
Ber.: C 65,42 H 5,20 N 12,05
Gef.: C 65,54 H 5,30 N 12,13

E-2-(2-Hydroximino-2-phenyl-ethyl)-3,4-dihydro-ß-carbolinium-chlorid (61)

Darstellung: 500mg des Nitrons 59 werden wie unter 60 beschrieben behandelt. Umkristallisiert aus Ethanol erhält man gelbe Kristalle.

Ausbeute: 75%

Schmp.: 187° Zers.



IR-Spektrum (KBr): 3400 Schulter, 3150 br., 1635, 1540, 1430, 1405, 1380, 1340, 1240, 1200, 1150, 1130, 1110, 1080, 1060, 1020, 950, 870, 750, 700.

Massenspektrum (240°): 303($M^+$,7), 285(19), 184(100), 169(43) 156(50), 143(18), 115(31), 103(50), 77(50).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 12,69 | 1H | s | Ind-N-H, austauschbar |
| 12,5-10,5 | 1H | br. | =N-OH, austauschbar |
| 9,18 | 1H | s | H-1 |
| 7,81-7,08 | 9H | m | arom. H |
| 5,21 | 2H | s | $=\overset{+H}{N}-CH_2-C-Ph$ |
| 4,16-3,95 | 2H | "t" | $=\overset{+H}{N}-CH_2-CH_2$ |
| 3,43-3,19 | 2H | "t" | $-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}=$ |

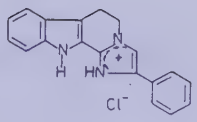
$C_{19}H_{18}N_3O^+$ $Cl^-$ x 1/2 $H_2O$ (348,8)

Ber.: C 65,42 H 5,20 N 12,05
Gef.: C 65,18 H 5,22 N 11,82

2-Phenyl-5,6-dihydro-indolo(2'3':3,4)pyrido(1,2-a)imidazoliumchlorid (65·HCl)

Darstellung: 300mg von 60 bzw. 61 werden in 20ml Isopropanol unter Rückfluß erhitzt. Nach 20h erhält man nach dem Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisation aus EtOH farblose Kristalle.

Ausbeute: 72%



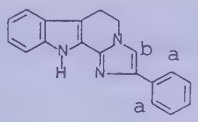
Schmp.: 293° Zers.

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3280, 3060, 1640, 1610, 1500, 1450, 1380, 1330, 1240, 1155, 1070, 1010, 920, 870, 805, 750, 735, 715, 690.

$C_{19}H_{16}N_3^+ Cl^-$ (321,8) Ber.: C 70,91 H 5,01 N 13,06
Gef.: C 70,70 H 4,98 N 12,74

2-Phenyl-5,6-dihydro-imidazo(1',2':1,2)pyrido(3,4-b)indol (65)

Darstellung: 200mg 65·HCl werden mit 5proz. $Na_2CO_3$-Lsg. alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über $Na_2SO_4$ wird der Ether am Rotavapor abgezogen und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Farblose Kristalle.



Ausbeute: 91%

Schmp.: 270°

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3140, 3050, 2900 br., 1610, 1575, 1470 br., 1450, 1425, 1380, 1335, 1270, 1230, 1180, 1150, 1080, 1010, 960, 910, 770, 740, 720, 695.

Massenspektrum (210°): 286($M^+$+1,24), 285($M^+$,100), 284(57), 283(12), 167(21), 155(28), 142(40), 128(31), 115(19), 103(31), 102(31), 89(24), 77(43).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11,80 | 1H | s | Ind-N-H, austauschbar |
| 7,89-7,76 | 3H | m | $H_a$ und $H_b$ |
| 7,64-7,01 | 7H | m | arom. H |
| 4,41-4,22 | 2H | "t" | $\geq$N-$CH_2$- } AA'BB'-System |
| 3,27-3,09 | 2H | "t" | -$CH_2$-$CH_2$-N $\lvert J_{AB} \rvert \simeq$ 7,3Hz |

$C_{19}H_{15}N_3$ (285,4) Ber.: C 79,97 H 5,30 N 14,73
Gef.: C 79,92 H 5,39 N 14,65

Dehydratisierung mit ethanolischer KOH

250mg des Nitrons 59 bzw. des Dihydrooxadiazins 58 werden in 5ml 3N ethanolischer KOH 10 Min. auf 50-60° erhitzt und 1h bei R.T. gerührt. Dann werden 25ml $H_2O$ zugesetzt und mit $CHCl_3$ extrahiert. Nach dem Trocknen über $Na_2SO_4$ wird das L.M. abgezogen und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle.

Ausbeute: 55%

Schmp.: 270°

IR-Spektrum identisch mit dem von 65.

---

2-(2-Amino-2-phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (74)

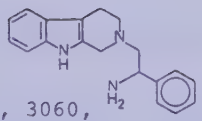
Darstellung analog Lit.[86]: 2g Al-Ni-Legierung werden auf einmal zu einer Lösung von 6,5mMol des Oxims 56 bzw. 57 (2g) in 20ml 2N NaOH und 20ml Ethanol gegeben. Ohne Kühlung der stark exothermen Reaktion wird 12h gerührt, dann das Aluminiumhydroxid und das Raney-Nickel abgenutscht und der Niederschlag 3mal mit $CHCl_3$ gewaschen. Das wässrige Filtrat wurde mit Pottasche gesättigt und mit $CHCl_3$ extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels der vereinigten und getrockneten $CHCl_3$-Phasen wurde das Rohprodukt aus Ethylacetat/Ether umkristallisiert. Weiße Kristalle.

Ausbeute: 60%

---

86 C. Kamper , Dissertation FU Berlin 1977

Schmp.: 180°



IR-Spektrum (KBr): 3400, 3320, 3140, 3060, 3030, 2920, 2820, 2740, 1575 br., 1495, 1450, 1365, 1330, 1310, 1240, 1170, 1150, 1115, 1100, 1040, 1000, 990, 960, 910, 900, 880, 780, 770, 740.

Massenspektrum (170°): 291($M^+$,1), 210(1), 185(98), 156(100) 143(41), 128(10), 115(13), 106(21), 77(20), 42(80).

$^1$H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,86 | 1H | s, br., | Ind-N-H, austauschbar |
| 7,70-7,03 | 9H | m | arom. H |
| 4,32-4,15 | 1H | t | Ph-CH-N |
| 4,0-3,50 | 2H | "q" | >N-$CH_2$-C-Ph |
| 3,07-2,64 | 6H | m | $H_2$-1, $H_2$-3 und $H_2$-4 |
| 1,90 | 2H | s | -$NH_2$, austauschbar |

$C_{19}H_{21}N_3$ (291,4) Ber.: C 78,31 H 7,26 N 14,42
Gef.: C 78,56 H 7,45 N 14,20

2-Phenyl-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol (76)

Darstellung: 630mg des Diamins 74 werden unter Standardbedingungen[20] mit 4 Oxidationsäquivalenten (935mg HgO/1,6g $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$) dehydriert. Nach 1h wird abfiltriert und der Hg-Rückstand wird mehrmals mit Ethanol gewaschen. Nach dem Alkalisieren des Filtrats wird wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird aus Ethanol/Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 72%

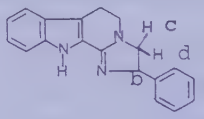
Abgeschiedene Hg-Menge: für 4 Ox. Äquiv.
Ber.: 884mg Hg ≙ 88,4ml 0,1N $NH_4SCN$
Gef.: 680mg Hg ≙ 69,0ml 0,1N $NH_4SCN$ ≙ 76,9%

Schmp.: 236°

IR-Spektrum (KBr): 3400 Schulter, 3100 br., 2920, 2840, 1630, 1610, 1530, 1490, 1440, 1430, 1425, 1330, 1300, 1275, 1250, 1215, 1200, 1040, 1030, 1010, 985, 930, 910, 780, 750, 740, 700.

Massenspektrum (165°): 288($M^+$+1,15), 287(56), 286(58), 284(42), 283(50), 210(100), 184(95), 169(33), 155(55), 143(38), 140(35), 128(38), 115(25), 104(28), 91(25), 89(30), 77(40).

$^1$H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 270 MHz):




| | | | |
|---|---|---|---|
| 10,0-8,0 | 1H | - | Ind-N-H, austauschbar |
| 7,61-7,1 | 9H | m | arom. H |
| 5,28-5,20 | 1H | "t" | $H_b$ |
| 3,87-3,8 | 1H | "t" | $H_c$ |
| 3,49-3,10 | 5H | m | $H_d$, $H_2$-5 und $H_2$-6 |

Nach Aufspreizung des Spektrums auf 5Hz/cm zeigt das ursprüngliche "Triplett" von 3,87-3,80 ppm die Multiplizität eines Doppeldubletts. Im Bereich 3,49-3,10 ppm tritt jetzt das "Triplett" von $H_d$ deutlicher hervor.
Die Differenz-Entkopplung bei Einstrahlung in $H_b$ zeigt dann im gekoppelten Spektrum nur noch die zwei Tripletts von $H_c$ und $H_d$. Die Kopplungskonstanten ergeben mit $|J_{bc}| = |J_{bd}| \simeq 9$ Hz und $|J_{cd}| \simeq 8{,}5$ Hz nahezu identische Werte für die geminale und vicinale Kopplung.

$C_{19}H_{17}N_3$ (287,4) Ber.: C 79,42 H 5,96 N 14,62
Gef.: C 79,16 H 6,03 N 14,45

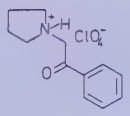
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der α-Aminoketone[44,45,61]

Zu einer Lösung von 0,2 Mol des sekundären Amins in 200ml Ether werden unter Kühlung und Rühren 0,1 Mol (20g) α-Bromacetophenon in 100ml Ether getropft. Sofortige Abscheidung von Amin·HBr. Nach 1h Stehen im Dunkeln wird abfiltriert und das Filtrat nach dem Trocknen über $Na_2SO_4$ am Rotavapor eingeengt. Das Rohprodukt stellt ein braunes Öl dar. Die freie Base wird in Ethanol aufgenommen und mit $HClO_4$ in das Perchlorat überführt.

1-Phenacyl-pyrrolidiniumperchlorat (78a·$HClO_4$)

Darstellung: nach A.A.V.

Ausbeute: 60%



Schmp.: 184°

IR-Spektrum (KBr): 2940, 2800, 2640, 1700, 1600, 1580, 1455, 1390, 1307, 1340, 1240, 1150, 1120, 1080, 1000, 980, 770, 690, 640, 630.

Massenspektrum (210°): 189($M^+$,1), 105(6), 84(100), 77(7), 55(9), 42(16).

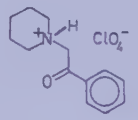
$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 9,95 | 1H | s, br. | $\geq\overset{R}{\overset{|}{N}}\overset{+}{-}H$ austauschbar |
| 8,25-7,5 | 5H | m | arom. H |
| 5,12 | 2H | s | $-C\underline{H}_2-CO$ |
| 3,75-3,12 | 4H | "s", br. | $\geq\overset{+}{N}H-C\underline{H}_2-$ |
| 2,25-2,0 | 4H | m | $\geq\overset{+}{N}H-CH_2-C\underline{H}_2-$ |

$C_{12}H_{16}\overline{NO}^{+}\ ClO_4^-$ (289,7) Ber.: C 49,87 H 5,54 N 4,84
Gef.: C 49,73 H 5,58 N 4,59

1-Phenacyl-piperidiniumperchlorat (78b·$HClO_4$)

Darstellung: nach A.A.V.



Ausbeute: 94%

Schmp.: 194°

IR-Spektrum (KBr): 3100, 2950, 2600 br., 2510, 1700, 1600, 1580, 1450, 1395, 1350, 1250, 1230, 1100 br., 960, 780, 760, 690, 630.

Massenspektrum (190°): 203($M^+$,0,25), 105(0,8), 98(100), 77(8), 70(8), 69(8), 55(10), 42(15).

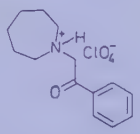
$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 60 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 10,0-9,o | 1H | s, br. | $\geq\overset{\overset{R}{|}}{\overset{+}{N}}-H$, austauschbar |
| 8,2-7,5 | 5H | m | arom. H |
| 5,0 | 2H | s | $-\underline{CH}_2-CO$ |
| 3,7-2,7 | 4H | m, br. | $\geq\overset{+}{N}H-\underline{CH}_2-$ |
| 2,1-1,3 | 6H | m, br. | $\geq\overset{+}{N}H-CH_2-(\underline{CH}_2)_3-CH_2-$ |

$C_{13}H_{18}\overline{NO}^{+}\ ClO_4^-$ (303,7) Ber.: C 51,44 H 5,93 N 4,61
Gef.: C 51,65 H 5,94 N 4,47

1-Phenacyl-perhydro-azepiniumperchlorat (78c $HClO_4$)

Darstellung: nach A.A.V.



Ausbeute: 82%

Schmp.: 181°

IR-Spektrum (KBr): 3100 br., 2940, 1700, 1600, 1580, 1450, 1400, 1350, 1330, 1280, 1230, 1150, 1120, 1080, 1000, 980, 910, 780, 770, 690, 660, 640, 630.

Massenspektrum (190°): 218($M^+$+1,1), 217($M^+$,1), 216(1), 112(100), 105(26), 75(19), 58(13), 55(9),

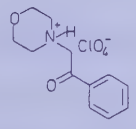
$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 9,75-9,12 | 1H | s, br. | $>\overset{R}{\overset{|}{N^+}}-H$ austauschbar |
| 8,06-7,47 | 5H | m | arom. H |
| 5,0 | 2H | s | $-CH_2-CO$ |
| 3,34 | 4H | "s", br. | $>\overset{+}{N}H-CH_2-$ |
| 1,75-1,38 | 8H | m | $>\overset{+}{N}H-CH_2-(CH_2)_4-CH_2-$ |

$C_{14}H_{20}\overline{NO}|^+ ClO_4^-$ (317,7) Ber.: C 53,03 H 6,30 N 4,42
Gef.: C 52,90 H 6,50 N 4,27

1-Phenacyl-morpholiniumperchlorat ( 78d·$HClO_4$ )

Darstellung: nach A.A.V.




Ausbeute: 82%

Schmp.: 192°

IR-Spektrum (KBr): 3080 br., 2940, 2860, 2820, 2650, 2580, 1695, 1600, 1590, 1450, 1400, 1390, 1380, 1350, 1340, 1305, 1270, 1250, 1230, 1150, 1120, 1085, 1000, 970, 965, 905, 870, 780, 765, 690, 665, 640, 630.

Massenspektrum (180°): 205($M^+$,1), 100(100), 77(8), 56(13).

$^1$H-NMR-Spektroskopie (DMSO-$d_6$, 80MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 10,62-9,87 | 1H | s, br. | $>\overset{R}{\overset{\uparrow}{N}}\overset{+}{-}H$, austauschbar |
| 8,06-7,62 | 5H | m | arom. H |
| 5,06 | 2H | s | $-CH_2-CO$ |
| 4,06-3,62 | 4H | "s", br. | $-CH_2-\overset{+}{N}H-CH_2-$ |
| 3,62-3,0 | 4H | "s", br. | $>NH-CH_2-$ |

$C_{12}H_{16}NO_2^+ ClO_4^-$ (305,7) Ber.: C 47,24 H 5,24 N 4,59
Gef.: C 47,32 H 5,44 N 4,43

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der α-Amino-acetophenon-hydrazone und -methylhydrazone[62,63]; modifiziert.

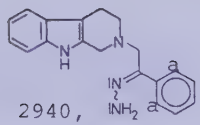
25mMol des entsprechenden α-Amino-acetophenons werden in 50ml Ethanol gelöst und mit 65mMol Hydrazinmonohydrat bzw. N-Methylhydrazin versetzt. Bei den Ansätzen mit N-Methyl-hydrazin wurden noch 3ml HOAc zugesetzt. Nach 2,5h unter Rückfluß wird das L.M. am Rotavapor eingeengt; man setzt $H_2O$ zu und schüttelt mit $CHCl_3$ 3mal aus. Die vereinigten $CHCl_3$-Auszüge werden über $Na_2SO_4$ getrocknet und im Vakuum entfernt. Bei festem Rohprodukt wurde anschließend umkristallisiert, bei öligem Rohprodukt wurde in Toluol aufgenommen und über eine 15cm lange Säule von basischem $Al_2O_3$ gereinigt. Elutionsmittel: Toluol

α-(1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin-2-yl)-acetophenon-hydrazon (77)

Darstellung: nach A.A.V. Der während des Ansatzes ausfallende Niederschlag konnte als Azin charakterisiert werden. Er wurde vor der Aufarbeitung abfiltriert.
Umkristallisation erfolgte nach der Aufarbeitung aus Methanol/Wasser. Weiße Kristalle.

Ausbeute: 52%

Schmp.: 167°



IR-Spektrum (KBr): 3400, 3280 br., 3060 br., 2940, 2910, 2880, 2840, 1620, 1580, 1490, 1450, 1400, 1355, 1335, 1310, 1285, 1240, 1230, 1160, 1125, 1110, 1090, 1075, 1040, 1025, 1010, 1000, 960, 910, 830 br., 760, 740, 695.

Massenspektrum (155°): 304($M^+$,0,5), 185(16), 171(65), 156(34), 143(100), 103(38), 77(35), 42(50).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

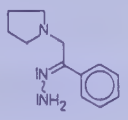
| | | | |
|---|---|---|---|
| 10,75 | 1H | s | Ind-N-H, austauschbar |
| 7,75-7,5 | 2H | m | $-H_a$ |
| 7,37-6,75 | 9H | m | 7arom. H und $=N-NH_2$ |
| | | | $-NH_2$ austauschbar |
| 3,75 | 2H | s | $\geq N-CH_2-C-Ph$ |
| 3,62 | 2H | s | $H_2$-1 |
| 2,94-2,5 | 4H | m | $H_2$-3 und $H_2$-4 |

$C_{19}H_{20}N_4$ (304,4) Ber.: C 74,97 H 6,62 N 18,41
Gef.: C 74,92 H 6,60 N 18,48

α-Pyrrolidino-acetophenon-hydrazon (79a)

Darstellung: nach A.A.V. mit Hydrazinmonohydrat. Nach Abtrennung von Verunreinigungen durch Elution über eine basische $Al_2O_3$-Säule, hellgelbes Öl.

Ausbeute: 47%



$n_D^{20}$: 1,533

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3400, 3100 Schulter, 2970, 2880, 2800 1590, 1560, 1460, 1445, 1385, 1350, 1250 br., 1145, 1120, 1075, 1020, 960, 935, 900, 880.

Massenspektrum (45°): 203($M^+$,6), 187(12), 103(9), 92(7), 92(9), 84(100), 77(15), 70(32), 55(12), 42(25).

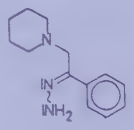
$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 60 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,8-6,8 | 7H | m | 5 arom. H und =N-$NH_2$, -$NH_2$ austauschbar |
| 3,6 | 2H | s | >N-$CH_2$-C-Ph |
| 2,7-2,2 | 4H | m | >N-$CH_2$- |
| 1,9-1,3 | 4H | m | >N-$CH_2$-$CH_2$- |

$C_{12}H_{17}N_3$ (203,3) Ber.: C 70,89 H 8,43 N 20,67
Gef.: c 70,93 H 8,56 N 20,48

α-Piperidino-acetophenon-hydrazon (79b)

Darstellung: nach A.A.V. mit Hydrazinmonohydrat. Nach Abtrennung von Verunreinigungen durch Elution über eine basische $Al_2O_3$-Säule, hellgelbes Öl.



Ausbeute: 82%

$n_D^{25}$: 1,577

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3400, 3150 br., 2940, 2860, 2800, 1610, 1585, 1490, 1470, 1450, 1300, 1280, 1155, 1139, 1110, 1070, 1040, 1020, 990, 965, 940, 915, 860, 820.

Massenspektrum (105°): 217($M^+$,4,5), 201(13), 103(11), 98(100), 85(15), 84(61), 83(13), 77(9).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 60 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,8-7,1 | 7H | m | arom. H und =N-$NH_2$ -$NH_2$ austauschbar |
| 3,4 | 2H | s | >N-$CH_2$-C-Ph |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 2,5-2,1 | 4H | m | $\geq N-C\underline{H}_2-$ |
| 1,7-1,1 | 6H | m | $\geq N-CH_2-(C\underline{H}_2)_3-CH_2-$ |

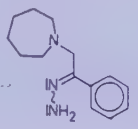
$C_{13}H_{19}N_3$ (217,3) Ber.: C 71,85 H 8,81 N 19,34
Gef.: C 71,62 H 8,83 N 19,21

α-(Perhydro-1-azepinyl)-acetophenon-hydrazon (79c)

Darstellung: nach A.A.V. mit Hydrazinmonohydrat. Nach Abtrennung von Verunreinigungen durch Elution über eine basische $Al_2O_3$-Säule, hellgelbes Öl.

Ausbeute: 58%

$n_D^{20}$: 1,456



IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3400, 3100 br., 2940, 2860, 1585 br., 1495, 1450 br., 1370 br., 1330, 1310, 1290, 1265, 1200 br., 1150, 1130, 1075, 1020, 980, 950.

Massenspektrum (50°): 231($M^+$,12), 215(15), 113(8) 112(100), 103(10), 98(20), 92(27,5), 91(41), 77(17), 70(10), 58(24), 55(12,5), 51(9,6).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 60 MHz):

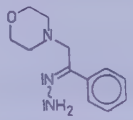
| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,78-7,1 | 7H | m | 5 arom. H und $=N-N\underline{H}_2$ |
| | | | $-NH_2$ austauschbar |
| 3,6 | 2H | s | $\geq N-C\underline{H}_2-C-Ph$ |
| 2,8-2,4 | 4H | m br. | $\geq N-C\underline{H}_2-$ |
| 1,7-1,3 | 8H | "s", br. | $\geq N-CH_2-(C\underline{H}_2)_4-CH_2-$ |

$C_{14}H_{21}N_3$ (231,3) Ber.: C 72,70 H 9,15 N 18,16
Gef.: C 72,66 H 9,07 N 18,17

α-Morpholino-acetophenon-hydrazon (79d)

Darstellung: nach A.A.V. mit Hydrazinmonohydrat. Nach Abtrennung von Verunreinigungen durch Elution über eine basische $Al_2O_3$-Säule verfestigt sich die Substanz im Exsikkator. Umkristallisiert aus Ether/Petrolether erhält man farblose Kristalle.

Ausbeute: 59%



Schmp.: 80°

IR-Spektrum (KBr): 3380, 3340, 3160, 2960, 2940, 1910, 2890, 2860, 1580, 1490, 1440, 1400 br., 1300, 1260, 1160, 1135, 1115, 1070, 1030, 1000, 990, 930, 920, 860, 825, 800, 760, 700, 665.

Massenspektrum (80°): 219($M^+$,19), 203(23), 144(8), 143(5,5), 103(15), 100(100), 86(15), 77(19), 70(11), 57(11), 56(11), 51(11), 42(15).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

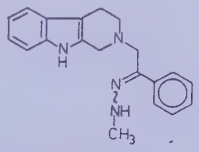
| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,7-7,5 | 2H | m | o-Protonen d. Phenylr. |
| 7,4-7,0 | 5H | m | 3 arom. H und =N-N<u>H</u>$_2$ |
| | | | -N<u>H</u>$_2$ austauschbar |
| 3,60 | 2H | s | >N-C<u>H</u>$_2$-C-Ph |
| 3,55-3,40 | 4H | m | -C<u>H</u>$_2$-O-C<u>H</u>$_2$- |
| 2,5-2,15 | 4H | m | >N-C<u>H</u>$_2$- |

$C_{12}H_{17}N_3O$ (219,3) Ber.: C 65,72 H 7,81 N 19,16
Gef.: C 65,60 H 7,78 N 19,29

α-(1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin-2-yl)-acetophenon-N-methylhydrazon (80)

Darstellung: nach A.A.V. mit N-Methylhydrazin. Umkristallisation erfolgt aus Ethanol/Ether.

Ausbeute: 67%



Schmp.: 156°

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3200 br., 3020, 2940, 2880, 2840, 2800, 1630, 1580, 1440 br., 1450, 1400, 1360, 1330, 1310, 1285, 1240, 1200, 1160, 1150, 1120, 1075, 1065, 1040, 1025, 1010, 980, 920 br., 890 br., 800, 750 br., 700, 660.

Massenspektrum (150°): 318($M^+$,1,3), 286(0,6), 185(4), 171(30), 156(15), 143(100), 115(15), 103(53), 91(15), 77(33), 63(6,5), 51(16,5), 42(30).

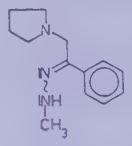
$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 60 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 10,83 | 1H | s, br. | Ind-N-H, austauschbar |
| 7,8-7,6 | 3H | m | o-Protonen d. Phenylr. und =N-NH-R, austauschbar |
| 7,5-6,9 | 7H | m | arom |
| 3,81 | 2H | s | >N-$CH_2$-C-Ph |
| 3,69 | 2H | s | $H_2$-1 |
| 2,97 | 3H | d | -$CH_3$, koppelt mit -NH- \|J\| ≈ 4Hz, nach $D_2O$-Zusatz: Singulett |
| 2,79 | 4H | "s", br. | $H_2$-3 u. $H_2$-4 |

$C_{20}H_{22}N_4$ (318,4) Ber.: C 75,44 H 6,96 N 17,60
Gef.: C 75,68 H 7,15 N 17,75

α-Pyrrolidino-acetophenon-N-methylhydrazon (81a)

Darstellung: nach A.A.V. mit N-Methylhydrazin. Nach Abtrennung von Verunreinigungen durch Elution über eine basische $Al_2O_3$-Säule, hellgelbes Öl.



Ausbeute: 68%

$n_D^{20}$: 1,413

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3200 br., 2960 br., 2880, 2800, 1580, 1490, 1460, 1450, 1380, 1350, 1340, 1305, 1295, 1250 br., 1150, 1125, 1080, 1055, 1030, 1000, 950 br., 900, 880.

Massenspektrum (45°): 218($M^+$+1,4), 217($M^+$,30), 188(10), 187(57), 104(18), 103(58), 84(100), 77(24), 70(24), 55(18), 51(12), 42(37).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

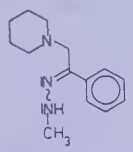
| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,7-7,5 | 2H | m | o-Protonen d. Phenylr. |
| 7,35-7,0 | 4H | m | 3 arom. H und =N-NH-R |
| | | | -NH austauschbar |
| 3,55 | 2H | s | >N-$CH_2$-C-Ph |
| 2,95 | 3H | s | -$CH_3$ |
| 2,65-2,2 | 4H | m | >N-$CH_2$- |
| 1,9-1,5 | 4H | m | >N-$CH_2$-$CH_2$- |

$C_{13}H_{19}N_3$ (217,3) Ber.: C 71,85 H 8,81 N 19,34
Gef.: C 71,82 H 8,82 N 19,23

α-Piperidino-acetophenon-N-methylhydrazon (81b)

Darstellung: nach A.A.V. mit N-Methylhydrazin. Nach Abtrennung von Verunreinigungen durch Elution über eine basische $Al_2O_3$-Säule, hellgelbes Öl.

Ausbeute: 66%



$n_D^{20}$: 1,568

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3180 br., 2940, 2860, 2800, 1585, 1550 br., 1440, 1470, 1455, 1445, 1390, 1360, 1325, 1300, 1270, 1250 br., 1160, 1140, 1115, 1080, 1055, 1040, 1030, 995, 950, 920, 860, 830.

Massenspektrum (40°): 231($M^+$,12), 201(28), 103,22), 98(100), 85(16), 84(55,5), 77(10).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 60 MHz):

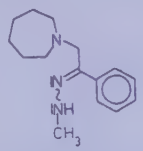
| | | | |
|---|---|---|---|
| 8,8-7,2 | 5H | m | arom. H |
| 7,2-5,5 | 1H | - | =N-NH-R, austauschbar, nur aufgrund der Integration zu erkennen. |
| 3,48 | 2H | s | >N-$CH_2$-C-Ph |
| 3,0 | 3H | s | -$CH_3$ |
| 2,7-2,2 | 4H | m, br. | >N-$CH_2$- |
| 1,8-1,2 | 6H | "s", br. | >N-$CH_2$-($CH_2$)$_3$-$CH_2$- |

$C_{14}H_{21}N_3$ (231,3) Ber.: C 72,70 H 9,08 N 18,16
Gef.: C 72,85 H 9,14 N 17,98

α-(Perhydro-1-azepinyl)-acetophenon-N-methylhydrazon (81c)

Darstellung: nach A.A.V. mit N-Methylhydrazin. Nach Abtrennung von Verunreinigungen durch Elution über eine basische $Al_2O_3$-Säule, hellgelbes Öl.

Ausbeute: 51%



$n_D^{20}$: 1,432

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3160 br., 2940, 2860, 2800, 1580, 1550 br., 1490, 1450, 1390, 1360, 1320, 1280 br., 1140 br., 1080, 1050, 1030, 1000, 980, 960, 900 br.

Massenspektrum (40°): 246($M^+$+1,7), 245($M^+$,33), 216(12), 215(71), 161(3,6), 158(3,5), 147(5,8), 145(7), 133(4,6), 132(4,5), 118(4), 113(9), 112(100), 104(19,5), 103(51), 99(17), 98(43), 77(28,5), 70(36), 58(26), 57(26), 56(16), 55(24), 44(24), 43(21), 42(33), 41(36).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 60 MHz):

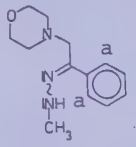
| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,85-7,1 | 6H | m | 5 arom. H und =N-NH-R -NH-R, austauschbar |
| 3,58 | 2H | s | >N-$CH_2$-C-Ph |
| 2,95 | 3H | s | -$CH_3$ |
| 2,8-2,3 | 4H | m | >N-$CH_2$- |
| 1,5 | 8H | "s", br. | >N-$CH_2$-($CH_2$)$_4$-$CH_2$- |

$C_{15}H_{23}N_3$ (245,4) Ber.: C 73,42 H 9,45 N 17,12
Gef.. C 73,21 H 9,35 N 17,22

α-Morpholino-acetophenon-N-methylhydrazon (81d)

Darstellung: nach A.A.V. mit N-Methylhydrazin. Nach Abtrennung der Verunreinigungen durch Elution über eine basische $Al_2O_3$-Säule kristallisiert die Substanz im Exsikkator aus. Umkristallisation aus Hexan, farblose Kristalle.

Ausbeute: 62%




Schmp.: 49°

IR-Spektrum (KBr): 3200, 2960, 2840, 2820, 1580, 1550 br., 1490, 1445, 1320, 1290, 1270, 1235, 1210, 1150, 1120, 1080, 1070, 1035, 1010, 950, 930, 865, 800, 760, 700, 660.

Massenspektrum (50°): 234($M^+$+1,5), 233($M^+$,37), 204(5), 203(53), 148(15,8), 147(13), 104(26), 103(100), 100(95), 91(6), 88(7,3), 87(10), 86(15,8), 77(32), 70(16), 47(26), 46(32), 41(16).

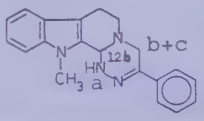
$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,75-7,5 | 3H | m | o-Protonen $H_a$ und =N-NH-R -NH-R austauschbar |
| 7,35-7,10 | 3H | m | 3 arom. H |
| 3,45 | 2H | s | >N-$CH_2$-C-Ph |
| 3,65-3,35 | 4H | m | -$CH_2$-O-$CH_2$- |
| 2,94 | 3H | d | -$CH_3$, koppelt mit -NH- \|J\| ≈ 4Hz, nach $D_2O$-Zusatz: Singulett |
| 2,5-2,15 | 4H | m | >N-$CH_2$- |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{12}H_{17}N_3O$ | (219,3) | Ber.: | C 65,72 | H 7,81 | N 19,16 |
| | | Gef.: | C 65,60 | H 7,78 | N 19,29 |

12-Methyl-3-phenyl-4,6,7,12b-tetrahydro-1H-indolo(2',3':3,4) pyrido(1,2-e)-1,2,5-triazin (85)

Darstellung analog Lit.[64], modifiziert: 800mg 53 werden mit 1,3g Hydrazinmonohydrat in 30ml Ethanol 2h zum Sieden erhitzt. Nach Einengen des L.M.kristallisiert eine weiße Substanz aus. Umkristallisiert aus Ethanol/Ether erhält man farblose Kristalle.




Ausbeute: 47%

Schmp.: 171° Zers.

IR-Spektrum (KBr): 3350, 3060, 2900, 2850, 1590, 1490, 1470, 1450, 1390, 1315, 1300, 1260, 1230, 1190, 1155, 1145, 1130, 1100, 1075, 1020, 1005, 980, 970, 920, 905, 870, 790, 760, 735, 695.

Massenspektrum (190°): 316($M^+$,12), 315(12), 301(24), 185(29), 184(58), 183(100), 182(19), 181(17), 170(19), 169(22), 168(34), 158(7,3), 157(24), 156(7,3), 154(9,7), 144(9,7), 143(9,5), 142(9,7), 141(5), 140(9,5), 118(7), 117(6), 116(8,5), 115(25), 104(14,5), 103(39), 91(12), 89(9), 78(9), 77(41), 76(14,5), 75(9), 74(5), 72(12).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80MHz): siehe Abb. 10, Seite 69

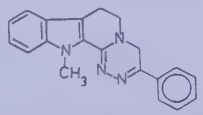
| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,7-6,93 | 10H | m | 9 aromat.H und das austauschb. $H_a$ |
| 5,22 | 1H | s | $H_2$-12b |
| 4,18 | 1H | } dd | $H_b$ u. $H_c$, AB-System |
| 3,85 | 1H | | $\lvert J_{bc} \rvert$ = 18,2 Hz |
| 3,47 | 3H | s | Ind-N-$CH_3$ |
| 3,0-2,68 | 4H | m | $H_2$-6 und $H_2$-7 |

$C_{20}H_{20}N_4$ (316,4) Ber.: C 75,92 H 6,37 N 17,71
Gef.. C 75,70 H 6,50 N 17,74

12-Methyl-3-phenyl-6,7-dihydro-4H-indolo[2',3':3,4]pyrido[1,2-e]-1,2,5-triazin (89)

Darstellung: 250mg von 85 werden in 60ml 50proz. Ethanol mit 4 Oxidationsäquivalenten Hg(II)-EDTA (346mg HgO/596mg $Na_2$-EDTA) dehydriert. Nach der üblichen Aufarbeitung (siehe 23) wird aus Ethanol umkristallisiert. Lange gelbe Nadeln.

Ausbeute: 40%



Abgeschiedene Hg-Menge: für 2 Oxidationsäquivalente
Ber.: 160mg Hg ≙ 16ml 0,1N $NH_4SCN$
Gef.: 72mg Hg ≙ 7,2ml 0,1N $NH_4SCN$ ≙ 45%

Schmp.: 157°

IR-Spektrum (KBr): 3400 br., 3060, 2940, 2900 br., 1570, 1490, 1480, 1445, 1410, 1365, 1350, 1325, 1320, 1270, 1170, 1160, 1130, 1050, 1010, 1000, 960, 850, 770, 750, 735, 720, 695, 690, 670.

Massenspektrum (190°): 314($M^+$,25), 313(35), 210(65), 183(18,5), 182(20), 181(50), 170(13,5), 169(100), 168(10,5), 157(10), 156(10), 155(14), 154(22,5), 153(8,5), 142(14,5), 141(9,5), 140(22), 128(20), 127(20), 116(11), 115(35), 114(11), 104(19), 103(50), 102(21), 101(19), 91(9,5), 89(11), 77(65), 42(85).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz): Abb. 11, Seite 69

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,98-7,86 | 2H | m | o-Protonen d. Phenylr. |
| 7,68-7,0 | 7H | m | arom. H |
| 4,19* | 5H | "s" | Ind-N-C$\underline{H}_3$ und $\underline{H}_2$-4 |
| 3,45-3,36 | 2H | "t" | $\underline{H}_2$-6 |
| 3,14-2,96 | 2H | "t" | $\underline{H}_2$-7 |

*In $CDCl_3$ spaltet das "s" in zwei Singuletts auf:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 4,29 | 3H | s | Ind-N-C$\underline{H}_3$ |
| 4,16 | 2H | s | $\underline{H}_2$-4 |

$C_{20}H_{18}N_4$ (314,4) Ber.: C 76,40 H 5,77 N 17,82
Gef.: C 76,14 H 5,83 N 17,60

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Dehydrierung der α-Aminoacetophenon-hydrazone bzw. -N-methylhydrazone.

Die Dehydrierungen wurden nach dem von Möhrle und Gundlach beschriebenen Verfahren[20] durchgeführt.
1g der Ausgangssubstanz wurden in 40ml Ethanol gelöst und auf 70°C erwärmt. Diese Lösung wurde zur ebenfalls erwärmten und mit Stickstoff begasten Lösung des Hg(II)-EDTA-Komplexes in 40ml Wasser gegeben. Dieser Ansatz wurde dann unter $N_2$-Begasung und Rückfluß im siedenden Wasserbad erhitzt. Mit Ausnahme der Morpholinoverbindungen betrug die Reaktionszeit 1h.
Nach dem Abkühlen des Ansatzes wurden elementares Hg und eventuell ausgefallene Substanz abfiltriert.Aus dem Filtrat wurde am Rotavapor Ethanol weitgehend entfernt. Die wäßrige Lösung wurde mit 20proz. NaOH alkalisiert und mit $CHCl_3$ erschöpfend extrahiert.
Der Rückstand aus der Filtration wurde mit je 100ml Ethanol und $CHCl_3$ digeriert, danach die erhaltenen Lsg. bis zur Trockene eingeengt.
Abgeschiedene Ethylendiamintetraessigsäure wurde durch Lösen in 6N NaOH entfernt und das elementare Hg nach dem Lösen in konz. $HNO_3$ mit o,1N $NH_4SCN$-Lösung bestimmt.

3-Phenyl-6,7-dihydro-4H-indolo(2',3':3,4)pyrido(1,2-e)-1,2,5-triazin (83)

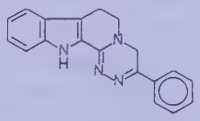
Darstellung: 1g 77 wird nach der A.A.V. mit 4 Oxidationsäquivalenten (1,42g HgO/2,54g $Na_2EDTA$) dehydriert.
Umkristallisiert aus Methanol erhält man feine gelbe Nadeln.

Ausbeute: 50% (500mg) Hg-Abscheidung: 60% d. Theorie berechnet auf 4 Ox. Äquiv.

Schmp.: 281°

IR-Spektrum (KBr): 3140 br., 3060, 2920, 2840, 1590, 1530, 1500, 1485, 1460, 1440, 1375, 1330, 1270, 1230, 1170, 1150, 1140, 1110, 1050, 1000, 950, 910, 890, 840, 790, 760, 740, 690.

Massenspektrum (210°): 300($M^+$,26), 283(1,6), 271(5), 197(6), 196(7,5), 169(32), 168(53), 167(18), 155(100), 145(10), 143(10), 142(15), 141(10), 140(28), 128(35), 116(15), 115(38), 114(18), 104(25), 103(92), 102(22), 101(20), 89(15), 77(78).



$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11,75 | 1H | s, br. | Ind-N-H , austauschbar |
| 7,88-7,75 | 2H | m | o-Protonen d. Phenylr. |
| 7,56-6,75 | 7H | m | arom. H |
| 3,94 | 2H | s | $H_2$-4 |
| 3,31-2,62 | 4H | m | $H_2$-6 u. $H_2$-7 |

$C_{19}H_{16}N_4$ (300,4) Ber.: C 75,97 H 5,37 N 18,65
Gef.: C 75,97 H 5,38 N 18,55

3-Phenyl-4,6,7,8-tetrahydro-pyrrolo(1,2-e)-1,2,5-triazinium-perchlorat (91a·$HClO_4$)

Darstellung: 1g 79a wird nach der A.A.V. mit 4 Ox. Äquiv. (2,15g HgO/3,2g $Na_2$EDTA) dehydriert.
Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man ein öliges Reaktionsprodukt, das in Ethanol aufgenommen wurde und mit $HClO_4$ in das Perchlorat überführt wurde. Farblose Kristalle aus Ethanol/Ether.

Ausbeute: 64% ber. auf die Base

Hg-Abscheidung: 80% der Theorie berechnet auf 4 Ox. Äquiv.

Schmp.: 165°

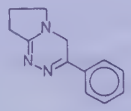
IR-Spektrum (KBr): 3130, 3040, 3000, 2900, 2800, 2780, 1670, 1630, 1595, 1565, 1400, 1380, 1310, 1290, 1150, 1120, 1090, 1000, 860, 780, 700, 640, 630.

$C_{12}H_{14}N_3^+ ClO_4^-$ (299,7) Ber.: C 48,09 H 4,71 N 14,02
Gef.: C 48,12 H 4,69 N 13,99

3-Phenyl-4,6,7,8-tetrahydro-pyrrolo[1,2-e]-1,2,5-triazin (91a)

Darstellung: Aus dem Perchlorat mit 10proz. KOH. Ausschütteln mit $CHCl_3$. Nach dem Umkristallisieren aus Ethanol farblose Kristalle.

Ausbeute: 95%



Schmp.: 107°

IR-Spektrum (KBr): 3240 br., 2960, 2870, 1600, 1540, 1500, 1485, 1460, 1445, 1430, 1375, 1310, 1275, 1210, 1080, 1030, 1000, 950, 920, 915, 870, 850, 770,695.

Massenspektrum (90°): 200($M^+$+1,13), 199($M^+$,100), 198(18), 143(9), 104(25), 103(67), 102(19), 96(36), 77(53), 76(20), 69(8,6), 68(15), 63(10), 52(11), 51(32), 50(19).

$^1$H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,9-7,55 | 2H | m | o-Protonen d. Phenylr. |
| 7,5-7,2 | 3H | m | arom. H |
| 4,21 | 2H | s | $H_2$-4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3,5-3,2 | 2H | "t" | $\underline{H}_2$-6 |
| 2,85-2,5 | 2H | m | $\underline{H}_2$-8 |
| 2,3-1,8 | 2H | m | $\underline{H}_2$-7 |

$C_{12}H_{13}N_3$ (199,3) Ber.: C 72,36 H 6,53 N 21,10
Gef.: C 72,28 H 6,50 N 20,82

3-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-e)-1,2,5-triazinium-perchlorat (91b·$HClO_4$)

Darstellung: 1g 79b wird nach der A.A.V. mit 4 Ox. Äquiv. (2g HgO/3,5g $Na_2$EDTA) dehydriert.
Nach der Aufarbeitung erhält man ein öliges Rohprodukt, das über das Perchlorat aufgereinigt wird.

Ausbeute: 68% ber. auf die Base

Hg-Abscheidung: 81,1% d. Theorie, ber. auf 4 Ox. Äquiv.

Schmp.: 215°

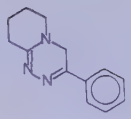
IR-Spektrum (KBr): 3270 br., 3150 br., 2930 br., 1670, 1630, 1600, 1570, 1490, 1450, 1415, 1385, 1370,1335, 1310, 1270, 1100 br., 970, 940, 930, 840, 825, 765, 690, 625.

$C_{13}H_{16}N_3^+$ $ClO_4^-$ (313,7) Ber.: C 49,77 H 5,16 N 13,39
Gef.: C 49,88 H 5,10 N 13,21

3-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-e)-1,2,5-triazin (91b)

Darstellung: Aus dem Perchlorat mit 10proz. KOH. Ausschütteln mit $CHCl_3$. Nach dem Trocknen über $Na_2SO_4$ wird das $CHCl_3$ abgezogen und der ölige Rückstand mit Ether aufgenommen. Im Kühlschrank Kristallbildung. Umkristallisiert aus Ethanol-Ether, farblose Kristalle.

Ausbeute: 94%



Schmp.: 85°

IR-Spektrum (KBr): 3060, 3040, 2950, 2900, 2860, 2830, 1570, 1535, 1475, 1450, 1430, 1380, 1360, 1340, 1320, 1280, 1270, 1255, 1280, 1270, 1240, 1080, 1050, 1020, 1000, 980, 960, 945, 930, 840, 780, 740, 705, 650.

Massenspektrum (140°): 214($M^+$+1,16), 213($M^+$,100), 212(18), 198(4),,184(19), 167(5), 157(4,3), 156(7,5), 128(6,7), 110(6,4), 109(11), 104(21), 103(55), 102(18), 86(8), 84(14), 83(37), 82(74), 77(41), 76(14), 70(15), 57(45), 55(58), 54(24), 51(28).

$^1$H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,86-7,68 | 2H | m | o-Protonen d. Phenylr. |
| 7,48-7,27 | 3H | m | arom. H |
| 4,05 | 2H | s | $\underline{H}_2$-4 |
| 3,19-3,04 | 2H | "t" | $\underline{H}_2$-6 |
| 2,65-2,51 | 2H | "t" | $\underline{H}_2$-9 |
| 2,04-1,64 | 4H | m | $\underline{H}_2$-7 und $\underline{H}_2$-8 |

$C_{13}H_{15}N_3$ (213,3) Ber.: C 73,20 H 7,09 N 19,70
Gef.: C 73,11 H 7,31 N 19,54

3-Phenyl-4,6,7,8,9,10-hexahydro-azepino(1,2-e)-1,2,5-triazinium-perchlorat (91c·$HClO_4$)

Darstellung: 1g 79c wird nach der A.A.V. mit 4 Ox. Äquiv. (1,87gHgO/3g $Na_2$EDTA) dehydriert.
Nach der Aufarbeitung erhält man ein öliges Produkt, das über das Perchlorat aufgereinigt wird.

Ausbeute: 80% ber.auf die Base

Hg-Abscheidung: 85% d. Theorie, ber. auf 4 Ox. Äquiv.

Schmp.: 223°

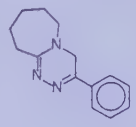
IR-Spektrum (KBr): 3140, 3120, 3040, 2990, 2920, 2860, 1660, 1635, 1580, 1550, 1540, 1460, 1450, 1410, 1385, 1360, 1305, 1270, 1215, 1140, 1120, 1080, 970, 940, 930, 770, 695, 640, 625.

$C_{14}H_{18}N_3^+ ClO_4^-$ (327,7) Ber.: C 51,13 H 5,53 N 12,82
Gef.: C 50.97 H 5,50 N 12,88

3-Phenyl-4,6,7,8,9,10-hexahydro-azepino(1,2-e)-1,2,5-triazin (91c)

Darstellung: Aus dem Perchlorat mit 10proz. KOH. Ausschütteln mit $CHCl_3$. Nach dem Trocknen über $Na_2SO_4$ und dem Entfernen des L.M. im Vakuum wird der Rückstand aus Ethanol-Ether umkristallisiert. Farblose Kristalle.

Ausbeute: 94%



Schmp.: 124°

IR-Spektrum (KBr): 3050, 2920, 2850, 1590, 1570, 1540, 1480, 1445, 1375, 1355, 1260, 1240, 1200, 1150, 1120, 1085, 1075, 1035, 1020, 950 br., 900, 850, 830, 800, 775, 715, 700.

Massenspektrum (130°): 228($M^+$+1,13), 227($M^+$,80), 226(10), 212(12), 198(6), 123(12), 104(13), 103(25), 102(10), 96(100), 84(25), 77(28), 57(26), 56(12), 55(38), 43(45), 42(73), 41(38), 39(16).

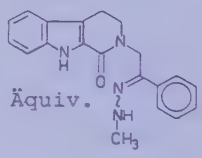
$^1$H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,86-7,74 | 2H | m | o-Protonen d. Phenylr. |
| 7,48-7,27 | 3H | m | arom. H |
| 4,11 | 2H | s | $\underline{H}_2$-4 |
| 3,40-3,15 | 2H | m,br. | $\underline{H}_2$-6 |
| 2,70-2,40 | 2H | m,br. | $\underline{H}_2$-10 |
| 1,75 | 6H | s,br. | $\underline{H}_2$-7, $\underline{H}_2$-8, $\underline{H}_2$-9 |

$C_{14}H_{17}N_3$ (227,3) Ber.: C 73,98 H 7,54 N 18,48
Gef.: C 73,82 H 7,52 N 18,25

2-(2-Methylhydrazono-2-phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin-1-on (95)

Darstellung: 1g 80 wird nach der A.A.V. mit 4 Ox. Äquiv. (1,34g HgO/2,4g $Na_2EDTA$) dehydriert.
Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Weiße Kristalle.



Ausbeute: 60%

Hg-Abscheidung: 76% d. Theorie, ber. auf 4 Ox. Äquiv.

Schmp.: 198°

IR-Spektrum (KBr): 3230 br., 3060, 2940 br., 2880 br., 1630, 1610, 1575, 1550, 1540, 1510, 1490, 1440, 1430, 1380, 1330, 1250, 1230, 1200, 1145, 1080, 1070, 1030, 1010, 950, 925, 875, 800, 765, 750, 690.

Massenspektrum (200°): 333($M^+$+1,5,5), 332($M^+$,22), 302(5,5), 301(7,5), 289(1,6), 288(1), 287(3,3), 286(1), 285(3,3), 284(2,7), 259(1,6), 199(28), 198(28), 187(8,8), 186(44), 185(13), 172(16), 171(23), 170(37), 158(16), 157(55), 143(83), 133(39), 130(44), 129(95), 128(28), 119(17), 118(33), 117(11), 116(11), 115(36), 104(55), 103(100), 102(33), 77(83).

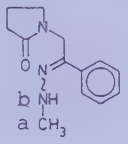
$^1$H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 80MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11,67 | 1H | s | Ind-N-H, austauschbar |
| 7,73-6,91 | 10H | m | 9 arom. H und =N-NH-R -NH- austauschbar |
| 4,69 | 2H | s | >N-$CH_2$-C-Ph |
| 3,54-3,37 | 2H | "t" | $H_2$-3 |
| 2,98 | 3H | d | -NH-$CH_3$, koppelt mit -NH- \|J\|=4,2 Hz; liegt nach Austausch als Singulett vor. |
| 2,96-2,69 | 2H | "t" | $H_2$-4 |

$C_{20}H_{20}N_4O$ (332,3) Ber.: C 72,29 H 6,01 N 16,85
Gef.: C 72,44 H 6,33 N 16,72

1-(2-Methylhydrazono-2-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-on (97a)

Darstellung: 1g 81a wird nach der A.A.V. mit 4 Ox. Äquiv. (1,98g HgO/3,7g $Na_2$EDTA) dehydriert. Nach der Aufarbeitung erhält man als Rohprodukt ein Öl, das sofort vermessen wird.




Ausbeute: 49%

Hg-Abscheidung: 58% d. Theorie, bez. auf 4 Ox. Äquiv.

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3280 br., 3000, 2880, 2800, 1670, 1580, 1500 br., 1490, 1465, 1440, 1425, 1310, 1295, 1260, 1230 br., 1150, 1120, 1080, 1025, 965.

Massenspektrum (35°): 232($M^+$+1,1,3), 231($M^+$,7,5), 200(1,7), 162(1,7), 133(2,7), 120(4), 119(3), 118(5,4), 117(2,2), 105(2), 104(3), 103(4,4), 87(10), 85(64), 83(100), 77(4), 70(2,7), 69(4).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz): Abb. 12, Seite 78

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,7-7,5 | 2H | m | O-Protonen d. Phenylr. |
| 7,4-7,1 | 3H | m | arom. H |
| 6,90 | 1H | q | -N<u>H</u>-R, austauschbar |
| | | | $\lvert J_{ab} \rvert$ = 4,2 Hz |
| 4,31 | 2H | s | >N-C<u>H</u>$_2$-C-Ph |
| 3,25-3,05 | 2H | "t" | <u>H</u>$_2$-5 |
| 2,97 | 3H | d | NH-C<u>H</u>$_3$, nach Austausch Singulett |
| 2,35-2,05 | 2H | m | <u>H</u>$_2$-3 |
| 2,0-1,65 | 2H | m | <u>H</u>$_2$-4 |

$C_{13}H_{17}N_3O$ (231,3) Ber.: C 67,06 H 7,40 N 18,16
Gef.: C 66,98 H 7,59 N 17,89

1-(2-Methylhydrazono-2-phenyl-ethyl)-piperidin-2-on (97b)

Darstellung: 1g 81b wird nach der A.A.V. mit 4 Ox. Äquiv. (1,85g HgO/3,2g $Na_2EDTA$) dehydriert.
Nach der Aufarbeitung erhält man als Rohprodukt ein braunes Öl, das sofort vermessen wurde.

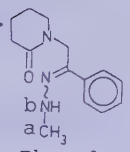
Ausbeute: 75%

Hg-Abscheidung: 87% d. Theorie, bez. auf 4 Ox. Äquiv.

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3260, 3000, 2960, 2880, 2800, 1630 br., 1580, 1560, 1500, 1470, 1450, 1420, 1360, 1340, 1310, 1285, 1230 br., 1180, 1155, 1125, 1080, 1055, 1030, 1000, 970, 890, 830, 670 br.

Massenspektrum (246($M^+$+1, 7,3), 245($M^+$,40), 228(9), 216(2,3), 215(36), 214(6,6), 202(5), 200(9,5), 187(6,6), 174(3,2), 173(4,7), 172(4,8), 170(2,6), 148(7,6), 147(12), 145(16), 144(6), 133(18), 119(6), 118(11), 117(4,3), 113(5,7),

112(13), 111(9,2), 105(9,5), 104(26), 103(64), 100(19), 98(17), 91(12), 84(40), 83(100), 77(36), 55(38).



$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,68-7,47 | 2H | m | o-Protonen d. Phenylr. |
| 7,45-7,12 | 3H | m | arom. H |
| 7,04 | 1H | q | -N<u>H</u>-R, austauschbar $\lvert J_{ab}\rvert$=4,3Hz |
| 4,5 | 2H | s | >N-C<u>H</u>$_2$-C-Ph |
| 3,05 | 2H | m | <u>H</u>$_2$-6 |
| 2,95 | 3H | d | NH-C<u>H</u>$_3$, nach Austausch Singulett |
| 2,35-2,08 | 2H | m | <u>H</u>$_2$-3 |
| 1,75-1,39 | 4H | m | <u>H</u>$_2$-4 und <u>H</u>$_2$-5 |

$C_{14}H_{19}N_3O$ (245,3) Ber.: C 68,55 H 7,80 N 17,13
Gef.: C 68,33 H 7,57 N 17,29

<u>1-(2-Methylhydrazono-2-phenyl-ethyl)-perhydro-azepin-2-on (97c)</u>

<u>Darstellung</u>: 1g <u>81c</u> wird nach der A.A.V. mit 4 Ox. Äquiv. (1,87 HgO/3,5g $Na_2EDTA$) dehydriert. Nach der Aufarbeitung wurde das braune Öl in Ethanol aufgenommen und mit Perchlorsäure versetzt. Dabei erfolgte Umsetzung zu (<u>101c</u>).

<u>Ausbeute</u>: 71% bez. auf die Rohbase.

Hg-Abscheidung: 80% d. Theorie, bez. auf 4 Ox. Äquiv.

4-(2-Methylhydrazono-2-phenyl-ethyl)-morpholin-3-on (97d)

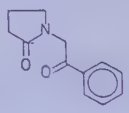
Darstellung: 1g 81d wird nach der A.A.V. 2h mit 4 Ox. Äquiv. (1,85g HgO/3,5g $Na_2EDTA$) dehydriert.
Nach der Aufarbeitung wurde das braune Öl in Ethanol aufgenommen und mit $HClO_4$ versetzt. Dabei kam es zur Bildung von 101d.

Ausbeute: 35%

Hg-Abscheidung: 40% d. Theorie, bez. auf 4 Ox. Äquv.

1-(Phenacyl)-pyrrolidin-2-on (98)

Darstellung nach Lit.[87].



Ausbeute: 70%

Schmp.: 77° ($CHCl_2$/Ether) Lit.[87]: 78-79°

Nachweis der Zersetzung von 97a zu 98 mittels HPLC

HPLC: Säule: Zorbax Sil (Kieselgel 10µm), Säulenlänge 250mm
Säulendurchmesser 4,6mm.
Flow: 1ml/Min.
UV-Detektion: 430nm (97a), 244nm (98)
Mobile Phase: 75% Hexan
25% (95,5% $CH_2Cl_2$, 4% MeOH, 0,5% $NH_3$)
$t_R$ 90a: 6,16
$t_R$ 91 : 8,67

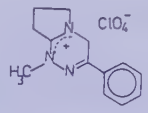
---

[87] H. Möhrle u. R. Engelsing, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 325 (1973)

1-Methyl-3-phenyl-4,6,7,8-tetrahydro-pyrrolo(1,2-e)-1,2,5-triaziniumperchlorat (101a)

Darstellung: 300mg 97a werden in Ethanol aufgenommen und mit $HClO_4$ versetzt. Farblose Kristalle.

Ausbeute: 80%



Schmp.: 181° (Ethanol)

IR-Spektrum (KBr): 3400 br. ($H_2O$), 3070, 2980, 2930, 2900, 1665, 1615, 1570, 1530 br., 1450, 1420, 1385, 1345, 1320, 1310, 1290, 1220, 1135, 1100 br., 1010, 940, 920, 890, 865, 790, 705, 625.

Massenspektrum (210°): 228($M^+$+14, 6,4), 227(42), 226(42), 214($M^+$,8), 213(6), 212(9,2), 211(6,4), 210(4,8), 198(7,2), 105(24), 104(34), 103(100), 98(16), 97(14), 95(20), 77(48), 76(48), 68(56), 51(40), 50(39).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80MHz): Abb. 13, Seite 80

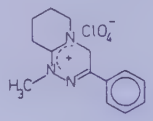
| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,89-7,65 | 2H | m | o-Protonen d. Phenylr. |
| 7,6-7,46 | 3H | m | arom. H |
| 4,66 | 2H | s | $\underline{H}_2$-4 |
| 3,85-3,62 | 2H | "t" | $\underline{H}_2$-6 |
| 3,5 | 3H | s | -$C\underline{H}_3$ |
| 3,25-3,0 | 2H | "t" | $\underline{H}_2$-8 |
| 2,35-1,8 | 2H | m | $\underline{H}_2$-7 |

$C_{13}H_{16}N_3^+ ClO_4^-$ (313,7) Ber.: C 49,77 H 5,14 N 13,39
Gef.: C 50,04 H 5,18 N 13,37

1-Methyl-3-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-e)-1,2,5-triaziniumperchlorat (101b)

Darstellung: 500mg 97b werden in Etanol aufgenommen und mit $HClO_4$ versetzt. Farblose Kristalle.

Ausbeute: 85%



Schmp.: 172° (Ethanol)

IR-Spektrum (KBr): 3500 br.($H_2O$), 2960, 2880, 1650, 1630, 1570, 1495, 1450, 1410, 1390, 1375, 1340, 1325, 1290, 1230, 1190, 1100 br., 1000, 960, 850, 835, 775, 700, 695, 625.

Massenspektrum (240°): 242($M^+$+14, 8), 241(56), 240(26), 232(18), 228($M^+$,15), 227(25), 212(14), 123(35), 110(43), 109(26), 105(17), 104(41), 103(68), 83(46), 82(33), 77(53), 76(33), 68(100), 55(74), 54(30), 53(26), 52(25), 51(52), 50(37), 42(74).

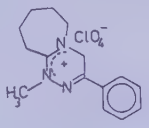
$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHZ):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,91-7,46 | 5H | m | arom. H |
| 4,56 | 2H | s | $\underline{H}_2$-4 |
| 3,58 | 3H | s | -$C\underline{H}_3$ |
| 3,58-3,27 | 2H | m, br. | $\underline{H}_2$-6, überlagert |
| 3,0-2,7 | 2H | m, br. | $\underline{H}_2$-9 |
| 1,96-1,75 | 4H | m | $\underline{H}_2$-7 und $\underline{H}_2$-8 |

$C_{14}H_{18}\overline{N_3}|^+ ClO_4^-$ (327,7) Ber.: C 51,15 H 5,54 N 12,82
Gef.: C 51,16 H 5,45 N 12,70

1-Methyl-3-phenyl-4,6,7,8,9,10-hexahydro-azepino(1,2-e)-1,2,5-triaziniumperchlorat (101c)

Darstellung: Das als Zwischenprodukt erhaltene Lactam 97c (750mg) wird in Ethanol aufgenommen und mit $HClO_4$ versetzt. Farblose Kristalle.



Ausbeute: 86%

Schmp.: 150° (Ethanol)

IR-Spektrum (KBr): 3400 br.($H_2O$), 2940, 2860, 1640, 1620, 1570, 1500, 1450, 1390, 1355, 1335, 1315, 1300, 1210, 1100 br., 1010, 960, 910, 770, 690, 625.

Massenspektrum (200°): 256($M^+$+14, 9,2), 255(52), 254(11), 242($M^+$,3), 241(11), 240(6), 226(11), 198(7), 137(13), 132(26), 124(11), 123(18), 111(10), 110(10), 109(14), 105(9,2), 104(26), 103(26), 98(26), 97(25), 96(55), 83(18), 77(26), 76(15), 69(30), 68(100), 45(44), 41(92).

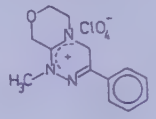
$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,9-7,4 | 5H | m | arom. H |
| 4,69 | 2H | s | $\underline{H}_2$-4 |
| 3,9-3,6 | 2H | m, br. | $\underline{H}_2$-6 |
| 3,7 | 3H | s | -$C\underline{H}_3$ |
| 3,2-2,7 | 2H | m, br. | $\underline{H}_2$-10 |
| 1,75 | 6H | "s" br. | $\underline{H}_2$-7, $\underline{H}_2$-8, $\underline{H}_2$-9 |

$C_{15}H_{20}N_3^+ ClO_4^-$ (341,7) Ber.: C 52,73 H 5,90 N 12,30
Gef.: C 52,49 H 6,14 N 12,20

1-Methyl-3-phenyl-4,6,7,9-tetrahydro-1,4-oxazino(4,3-e)1,2,5-triaziniumperchlorat (101d)

Darstellung: 370mg des Lactams 97d werden in Ethanol aufgenommen und mit $HClO_4$ versetzt. Farblose Kristalle.



Ausbeute: 85%

Schmp.: 180° (Ethanol)

IR-Spektrum (KBr): 3400 br.($H_2O$), 3000-2860 br., 1660, 1630, 1580, 1510, 1470, 1450, 1420, 1400, 1380, 1360, 1330, 1270, 1260, 1160, 1100 br., 1000, 970, 900, 885, 860, 780, 700, 630.

Massenspektrum (220°): 243($M^+$+14, 8), 230(9,8), 229($M^+$,5), 227(43), 226(34), 199(15), 173(14), 172(18), 159(9,8), 158(17), 145(16), 144(16), 132(18), 131(16), 105(46), 104(38), 103(100), 91(12), 90(7,8), 89(25), 84(18), 83(20), 77(60), 76(20), 67(25), 51(34), 50(30),

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7,85-7,4 | 5H | m | arom. H |
| 4,85 | 2H | s | $\underline{H}_2$-9 |
| 4,60 | 2H | s | $\underline{H}_2$-4 |
| 4,08-3,95 | 2H | "t" | $\underline{H}_2$-7 oder $\underline{H}_2$-6 |
| 3,61-3,49 | 2H | "t" | $\underline{H}_2$-6 oder $\underline{H}_2$-7 |
| 3,28 | 3H | s | -C$\underline{H}_3$ |

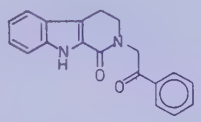
$C_{13}H_{16}N_3\overline{O}|^+$ $ClO_4^-$ (329,7) Ber.: C 47,36 H 4,89 N 12,74
Gef.: C 47,26 H 4,82 N 12,42

Die Verbindungen 101a und 101b wurden mit wässriger KOH versetzt und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über $Na_2SO_4$ und dem Entfernen des L.M. am Rotavapor erhält man die Lactame 97a und 97b.
Die Spektren der so dargestellten Lactame sind identisch mit den Spektren der Lactame die direkt nach der Dehydrierung von 81a bzw 81b erhalten wurden.

2-Phenacyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (100)

Darstellung: 1) Nach Lösen von 500mg des Lactams 95 in Ethanol/Aceton kristallisiert die Verbindung 100 über Nacht aus. Farblose Kristalle.
2) Nach $HClO_4$-Zusatz zu einer ethanolischen Lsg von 95. Farblose Kristalle von 100 über Nacht.

Ausbeute: 1) 75%
2) 68%



Schmp.: 203°

IR-Spektrum (KBr): 3200 br., 2920, 1700, 1640 br., 1600, 1550, 1510, 1490, 1440, 1430, 1400, 1380, 1355, 1330, 1290, 1225, 1010, 1000, 975, 950, 910, 820, 770, 750, 690.

Massenspektrum (170°): 304($M^+$, 3,6), 200(13), 199(100), 185(9,6), 184(17,3), 171(9,6), 170(8,6), 169(15), 144(23), 143(13), 105(15), 103(3,8), 102(6,7), 77(29).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

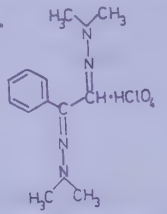
| | | | |
|---|---|---|---|
| 11,61 | 1H | s, br. | Ind-NH, austauschbar |
| 8,11-7,05 | 9H | m | arom. H |
| 5,08 | 2H | s | >N-$CH_2$-C-Ph |
| 3,87-3,70 | 2H | "t" | $H_2$-3 } AA'BB'-System |
| 3,13-2,96 | 2H | "t" | $H_2$-4 $\lvert J_{3,4} \rvert \approx 6,8$ Hz |

$C_{19}H_{16}N_2O_2$ (304,3) Ber.: C 74,99 H 5,30 N 9,21
Gef.: C 75,08 H 5,27 N 9,22

Umsetzung der α-Aminoketone mit überschüssigem N,N-Dimethylhydrazin

Phenylglyoxal-bis-dimethylhydrazon·$HClO_4$ (109·$HClO_4$)

Darstellung: 3,5mMol des Aminoketons werden mit 20mMol N,N-Dimethylhydrazin und 1ml HOAc in 20ml Ethanol 19h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abziehen des L.M. am Rotavapor fällt nach Zusatz von Ether bei Verwendung von 55 als Aminketon-Derivat das Tetrahydro-ß-carbolin 3 aus. Nach dem Abnutschen von 3 wird das Filtrat erneut am Rotavapor eingeengt und der ölige Rückstand mit Ethanol aufgenommen. Nach $HClO_4$-Zusatz erhält man über Nacht dunkelrote Kristalle.



Ausbeute: 63%

Schmp.: 133°

IR-Spektrum (KBr): 3040, 2960 br.,1590, 1500 br., 1460, 1450, 1430, 1415, 1390, 1340, 1280, 1270, 1230, 1170, 1100 br., 1030, 990, 950, 900, 845, 775, 700, 655, 630.

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11,87-11,25 | 1H | br. | $=N-\overset{+}{N}H(CH_3)_2$ |
| 7,5 | 5H | "s" | arom. H |
| 7,31 | 1H | s | $-CH=N-$ |
| 3,5 | 6H | s | $-\overset{+}{N}H(CH_3)_2$ |
| 2,98 | 6H | s | $-N(CH_3)_2$ |

$[C_{12}H_{19}N_4]^+ ClO_4^-$ (318,7) Ber.: C 45,22 H 6,01 N 17,58
Gef.: C 45,50 H 5,95 N 17,50

Phenylglyoxal-bis-dimethylhydrazon (109)

Darstellung: Aus dem Perchlorat mit 20proz. KOH und anschließendem Ausschütteln mit $CHCl_3$. Rotes Öl.

Ausbeute: 90%

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 2960, 2860, 2820, 2780, 1580, 1530 br., 1465, 1445, 1420, 1360, 1310 br., 1370-1200 Schulter, 1140 br., 1070 br., 1025, 970, 880.

Massenspektrum (60°): 218($M^+$,40), 174(11), 159(13), 133(24), 132(88), 131(20), 105(100), 104(80), 103(22), 77(22).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 60 MHz):

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 7,65-7,2 | 6H | m | | 5 arom. H und -CH=N- |
| 2,95 | 6H | s | } | 2 × $-N(CH_3)_2$ |
| 2,53 | 6H | s | | |

$C_{12}H_{18}N_4$ (218,3) Ber.: C 66,02 H 8,31 N 25,66
Gef.: C 65,82 H 8,29 N 25,42

Umsetzung der α-Aminoketone mit äquimolaren Mengen N,N-Dimethylhydrazin

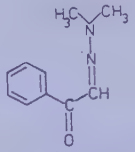
2-Dimethylhydrazono-1-phenyl-1-ethanon (110)

Darstellung: 5mMol des Aminoketons werden mit 5mMol N,N-Dimethylhydrazin und 1ml HOAc in 20ml Ethanol 2h in Ethanol unter Rückfluß erhitzt. Neben dem bekannten 109 war wie das DC zeigte noch eine zweite Verbindung entstanden. Nach dem Abziehen des L.M. wurde der ölige Rückstand in Toluol aufgenommen und über eine 30cm lange basische $Al_2O_3$-Säule eluiert(Elutionsmittel: Toluol). Die 1. Fraktion enthielt die Verbindung 110.

Ausbeute: 27%

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3520-3320 br., 3060, 2990, 2940, 2900, 2800, 1700-1600 br., 1570, 4190, 1470, 1440, 1420,1410, 1380, 1320-1200 br., 1180, 1100-1060 br., 1040, 1025, 910, 860, 840, 650.

Massenspektrum (40°): 176($M^+$,31), 135(68), 13426), 106(16), 105(100), 77(74), 71(53).



$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 60 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 8,03-7,85 | 2H | m | o-Protonen d. Phenylr. |
| 7,6-7,4 | 3H | m | arom. H |
| 7,1 | 1H | s | -CH=N- |
| 3,18 | 6H | s | $-N(CH_3)_2$ |

$C_{10}H_{12}N_2O$ (176,2) Ber.: C 68,16 H 6,86 N 15,90
Gef.: C 67,99 H 6,91 N 15,84

$C_{10}H_{13}N_2O^+$ $ClO_4^-$ (276,6) Ber.: C 43,42 H 4,73 N 10,12
Gef.: C 43,47 H 4,69 N 10,12

Schmp.: 158° (Ethanol/Ether)

Umsetzung von α-Bromacetophenon mit N,N-Dimethylhydrazin

Darstellung von 110

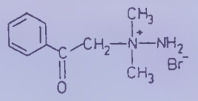
2g α-Bromacetophenon werden in 20ml Ethanol und 1ml HOAc gelöst und in der Hitze mit 1,8g N,N-Dimethylhydrazin versetzt. Nach 1h unter Rückfluß zeigt das DC als Hauptprodukt die Verbindung 110, die sich als Perchlorat isolieren läßt.

Darstellung von 109

Läßt man bei der Umsetzung von α-Bromacetophenon mit N,N-Dimethylhydrazin die Reaktion 18h unter Rückfluß laufen so kann mit 62% Ausbeute die Verbindung 110 isoliert werden, indem das Rohprodukt mit $HClO_4$ in das Perchlorat überführt wird.

1,1-Dimethyl-1-phenacyl-hydraziniumbromid (120)

Darstellung: 4g α-Bromacetophenon werden in 40ml Ethanol gelöst. Bei R.T. werden dann 3,6g N,N-Dimethylhydrazin zugetropft. Es kommt zu einer sofortigen Abscheidung von weißen Kristallen. Auf Zusatz von Ether wird die Fällung über Nacht nahezu quantitativ.



Ausbeute: 98%

Schmp.: 111° (EtOH/Ether)

IR-Spektrum (KBr): 3460-3340 br., 3280, 3260-3200 Schulter, 3120, 2900, 1680, 1610, 1590, 1580, 1450, 1410, 1390, 1365, 1305, 1240, 1210, 1155, 1140, 1130, 1100, 1020, 1000, 990, 950, 930, 920, 900, 760, 690, 660.

Massenspektrum (120°): 262($m^+$+3, 8), 261(6), 248(10), 220(11), 105(64), 82(26), 81815), 80(32), 79(16), 78(9), 77(100), 58(22), 51(26), 50(15), 45(24), 44(43),

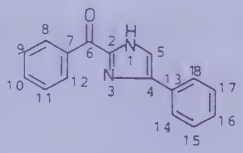
$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 80 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 8,05-7,50 | 5H | m, br. | arom. H |
| 6,38 | 2H | s | $-N\underline{H}_2$, austauschbar |
| 5,54 | 2H | s | $-C\underline{H}_2-\overset{+}{N}R_3$, austauschbar |
| 3,54 | 6H | s | $-\overset{+}{N}(C\underline{H}_3)_2$ |

$C_{10}H_{15}N_2\overline{O}|^+ Br^-$ (259,1) Ber.: C 46,35 H 5,83 N 10,81
Gef.: C 46,59 H 5,92 N 10,88

2-Benzoyl-4-phenyl-imidazol (121)

Darstellung: 1g 120 werden in 40ml Ethanol 4h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abziehen des Ethanols wird das feste Rohprodukt aus Pyridin/Ethanol umkristallisiert.



Ausbeute: 91%

Schmp.: 200° (Lit.[79]: 200°)

IR-Spektrum (KBr): 3280, 3060, 1620, 1600, 1575, 1500, 1460, 1440, 1415, 1380, 1300, 1280, 1170, 1090, 1080, 1040, 1025, 960, 930, 900, 870, 770, 740, 695, 650.

Massenspektrum (160°): 248($M^+$,17), 220(33), 117(16), 116(10), 105(71), 90(8), 89(15), 77(100), 51(37), 50(13).

$^1$H-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 60 MHz):

| | | | |
|---|---|---|---|
| 13,9-13,5 | 1H | s,br. | N-H, austauschbar |
| 8,75-8,30 | 2H | H-8, H-12 | |
| 8,20-7,20 | 9H | H-5 und 8 arom. H | |

$^{13}$C-NMR-Spektrum (DMSO-$d_6$, 62,5 MHz):

| | | |
|---|---|---|
| 180,84 | s* | C-6 |
| 144,71 | s | C-2 oder C-4 |
| 142,90 | s | C-4 oder C-2 |
| 136,04 | s | C-7 oder C-13 |
| 133,66 | s | C-13 oder C-2 |
| 133,02 | d | C-10 |

| | | |
|---|---|---|
| 130,65 | d | C-8 und C-12 |
| 128,68 | d | C-15 und C-17 |
| 127,17 | d | C-16 |
| 124,93 | d | C-14 und C-18 |
| 118,58 | d | C-5 |

*Multiplizität der $^{1}$J-Kopplung aus dem gekoppelten Spektrum

$C_{16}H_{12}N_2O$ (248,3) Ber.: C 77,40 H 4,87 N 11,28
C 77,55 H 4,62 N 11,57

Weitere Darstellungen von 110 bzw. 109

Umsetzung von 120 zu 109

5g 120 werden in 40ml Ethanol suspendiert und mit 2,3g N,N-Dimethylhydrazin versetzt. Nach 10Min. Erhitzen unter Rückfluß löst sich die quartäre Verbindung 120 auf. Die Reaktion ist nach 1h laut DC weitgehend abgelaufen und das Reaktionsgemisch wird am Rotavapor eingeengt. Das ölige Rohprodukt wird über das Perchlorat gereinigt. Gelbe lange Nadeln.

Ausbeute: 85%

Umsetzung von Phenylglyoxal mit N,N-Dimethylhydrazin analog [72] modifiziert.

1) Darstellung von 110

2g Phenylglyoxal werden mit der äquimolaren Menge N,N-Dimethylhydrazin (0,9g) in 30ml Ethanol unter Zusatz von 1ml HOAc 1h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird am Rotavapor eingeengt, der Rückstand in Ethanol aufgenommen und über das Perchlorat gereinigt.

Ausbeute: 67%

Umsetzung von 110 zu 109

2g 110 werden mit der 2fachen äquimolaren Menge N,N-Dimethylhydrazin in 40ml Ethanol 20h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen im Vakuum wird in Ethanol aufgenommen und über das Perchlorat gereinigt.

Ausbeute: 59%

2) Darstellung von 109

2g Phenylglyoxal werden mit der doppelten äquimolaren Menge (1,8g) N,N-Dimethylhydrazin 20h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen im Vakuum wird in Ethanol aufgenommen und über das Perchlorat gereinigt.

Ausbeute: 62%

LITERATURVERZEICHNIS


[1] M. Freund, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 22, 456 (1889)

[2] W. Roser, Justus Liebigs Ann. Chem. 254, 334 (1889)

[3] B. Grimm, Dissertation FU Berlin 1978

[4] W. Schneider u. B. Müller, Justus Liebigs Ann. Chem. 615, 34 (1958)

[5] D. Beke u. K. Hasanyi, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 11, 303 (1957)

[6] D.Beke, D. Korbonits u. R. Kornis-Markovits, Justus Liebigs Ann. Chem. 626, 225 (1959)

[7] R. Gupta u. I. D. Spenser, Can. J. Chem. 40, 2049 (1962)

[8] D. Beke, Adv. Heterocycl. Chem. 1, 167 (1963)

[9] V. Simanek u. V. Preiniger, Heterocycles 6, 475 (1977)

[10] W. Arz, Dissertation Universität Düsseldorf 1984

[11] R.A. Abramovitch u. I.D. Spenser, Adv. Heterocycl. Chem. 3, 183 (1964)

[12] R.A. Abramovitch u. D. Shapiro, J. Chem. Soc. 1956, 4589

[13] Fr. Patentschrift M3395 (1965), ref.: C.A. 63, 13340 (1965)

[14] H.T. Clarke, B. Gillespie u. Z. Weishaus, J. Am. Chem. Soc. 55, 4571 (1933)

[15] A.P. Kozikowski u. H. Ishida, Heterocycles 14, 55 (1980)

[16] R. Snyder u. E.L. Eliel, J. Am. Chem. Soc. 70, 1703 (1948)

[17] L. Petit u. P. Touratier, Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, 1136

[18] Y. Kanaoka, E. Sato u. Y. Ban, Chem. Pharm. Bull. 15, 101 (1967)

[19] G. Schramm, H. Grötsch u. W. Pollmann, Angew. Chem. 74, 53 (1962)

[20] H. Möhrle u. P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 291 (1969)

[21] H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 122 (1966)

[22] R.A. Abramovitch u. I.D. Spenser, Adv. Heterocycl. Chem. 3, 193 (1964)

[23] G.A. Swan, J. Chem. Soc. 1958, 2038

[24] W. La Coste, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 15, 186 (1882)

[25] A. Hantzsch u. M. Kalb, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 3109 (1899)

[26] A. Kaufmann u. P. Strübin, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 680 1911)

[27] J.G. Aston u. P.A. Lasselle, J. Am. Chem. Soc. 56, 426 (1934)

[28] W. Schneider u. H. Götz, Justus Liebigs Ann. Chem. 653, 85 (1962)

[29] J.W. Bunting, Adv. Heterocycl. Chem. 25, 1 (1979)

[30] H. Vorsanger u. J.J. Vorsanger, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 589

[31] H. Vorsanger, R. Ferrand, M Mazza u. J.J. Vorsanger, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 593

[32] M. Biegholdt, Dissertation Universität Düsseldorf 1981

[33] G.G. Kleinspehn, J.A. Jung u. S.A. Studniarz, J. Org. Chem. 32, 460 (1967)

[34] A.J. Durbetaki u. C. Miles, 148th National Meeting of the Am. Chem. Soc. Chigago, Ill. Aug.-Sept. 1964, Abstract A47

[35] J. Schnekenburger, Fresenius' Z. Anal. Chem. 263, 23 (1973)

[36] E.V. Seshacharyulu u. S. Dutt, Pro. Acad. Sci. (Unit. Prov. Agra and Oudh, India) 4, 159 (1935)

[37] A. Weissberger u. F.C. Taylor, The Chemistry of Heterocycl. Compounds 25/1, 4 J. Wiley & Sons Inc. New York 1972

[38] H. Ahlbrecht, J. Fröhlich, U. Habermalz u. F. Kröhnke, Tetrahedron Lett. 1967, 3649

[39] W. Kiel u. F. Kröhnke, Chem. Ber. 105, 3709 (1972)

[40] J. Fröhlich, U. Habermalz u. F. Kröhnke, Tetrahedron Lett. 1970, 271

[41] U. Habermalz, Dissertation Gießen 1966

[42] P. Schiller, Dissertation Gießen 1965

[43] F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 605 (1953)

[44] H.J. Roth u. H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 297, 58 (1963)

[45] A.L. Allewelt u. A.L. Day, J. Org. Chem. 6, 384 (1941)

[46] Y.L. Chow u. C.J. Colon, J. Org. Chem. 33, 2598 (1968)

[47] G.J. Karabatsos u. R.A. Taller, Tetrahedron 24, 3347 (1968)

[48] G.J. Karabatsos, R.A. Taller u. F.M. Vane, J. Am. Chem. Soc. 85, 2327 (1963)

[49] H. Möhrle u. R. Engelsing Chem. Ber. 106, 1172 (1973)

[50] P. Müller, Dissertation Universität Düsseldorf 1979

[51] H. Gnichtel, Chem. Ber. 103, 2411 (1970)

[52] B. Schmidt, Dissertation FU Berlin 1975

[53] M. Busch u. F. Strätz, J. Prakt. Chem. 150, 1 (1937)

[54] E.J. Grubbs, D.R. Parker, W.D. Jones, Tetrahedron Lett. 3279, 1973

[55] F. Kröhnke u. W. Zecher, Chem. Ber. 95, 1128 (1962)

[56] R.F. Cookson, D.P. Nowotnik u. R.T. Parfitt, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1974, 911

[57] H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 23 (1966)

[58] R. Engelsing, Dissertation Tübingen 1970

[59] H. Möhrle u. S. Mayer, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 209 (1973)

[60] H. Möhrle u. P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 541, (1973)

[61] H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 612 (1965)

[62] D.H.R. Barton, R.E. O' Brien u. S. Sternhell, J. Chem. Soc. 1962, 470

[63] U. Wolf, W. Sucrow u. H.J. Vetter, Z. Naturforsch. 34b, 102 (1979)

[64] U. Habermalz u. F. Kröhnke, Chem. Ber. 106, 1549 (1973)

[65] H. Günther, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973

[66] R.L. Shriner u. F.W. Neumann, Chem. Rev. 35, 376 (1944)

[67] C.G. Raison, J. Chem. Soc. 1949, 3319

[68] R. Salsmans u. G. van Binst, Org. Mass Spectrom. 8, 357 (1974)

[69] C. Atkinson u. H.D. Cossey, J. Chem. Soc. 1962, 1805

[70] R. Brehme u. H.E. Nikolajewski, Tetrahedron 32, 731 (1967)

[71] Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, Bd. 10/2, 685 (1967)

[72] E. Massarani, D. Nardi, R. Pozzi u. L. Degen, J. Med. Chem. 13, 157 (1970)

[73] S. Hauptmann, M. Kluge, K.D. Seidig u. H. Wilde, Angew. Chem. 77, 678 (1965)

[74] F. Weygand, Chem. Ber. 73, 1288 (1940)

[75] V. Wolf, Chem. Ber. 86, 840 (1953)

[76] H.P. Fischer u. C.A. Grob, Helv. Chim. Acta 45, 2528 (1962)

[77] M. Busch u. W. Foerst, J. Prakt. Chem. 119, 287 (1928)

[78] P.A.S. Smith u. G.L. De Wall, J. Chem. Soc. 99, 5751 (1977)

[79] J.J. Gallagher, G.T. Newbold, F.S. Spring u. J.C. Woods J. Chem. Soc. 1949, 910

[80] H. Schubert, I. Eisenfeldt, R. Lange u. F. Trefflich J. Prakt. Chem. 280, 333 (1959)

[81] H. Schubert, I. Eisenfeldt, R. Lange u. F. Trefflich J. Prakt. Chem. 24, 165 (1964)

[82] E. Regel u. K.H. Büchel Justus Liebigs Ann. Chem. 1977, 145

[83] E. Regel u. J. Kurz, Bayer AG, Private Mitteilungen

[84] D. Shapiro u. R.A. Abramovitch, J. Am. Chem. Soc. 77, 6690 (1955)

[85] S. Agurell, B. Holmstedt, J.E. Lindgren u. R.E. Schulters Acta Chem. Scand. 23, 903 (1969)

[86] C. Kamper, Dissertation FU Berlin 1977

[87] H. Möhrle u. R. Engelsing, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 325 (1973)

LEBENSLAUF

| | |
|---|---|
| GEBURTSDATUM | 15. Januar 1951 |
| GEBURTSORT | Kapellen/Erft |
| ELTERN | Hubert Schillings<br>Elisabeth Schillings, geb. Schröder |
| SCHULBILDUNG | 1957-1961 Volksschule Kapellen/Erft<br>1961-1966 Theodor Schwann-Gymnasium Neuß<br>1970-1972 Fachoberschule in Düsseldorf |
| LEHRE | 1966-1969 Laborantenlehre bei der Fa. Gebr. Thywissen, Neuß |
| BERUFSAUSÜBUNG | 1969-1970 Entwicklungslabor für Industrielacke, Fa. Gebr. Thywissen |
| HOCHSCHULSTUDIEN<br>Ingenieurstudium | WS 1972/73 bis WS 1975/76,<br>FH Niederrhein, FB Chemie, Krefeld .<br>Abschlußprüfung 3. Dezember 1975 |
| Pharmaziestudium | SS 1976 bis WS 1979/80,<br>Philipps-Universität Marburg |
| PHARMAZEUTISCHES PRAKTIKUM | 11.79 bis 11.80, Sonnen-Apotheke Grevenbroich Gustorf |
| PHARMAZEUTISCHE PRÜFUNG | 26. November 1980 |
| APPROBATION | 22. Dezember 1980 |
| BEGINN DER VORLIEGENDEN ARBEIT | 1. Dezember 1980 |
| ASSISTENTENTÄTIGKEIT | seit dem 1. Dezember 1980 Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf |